THERAPIEBEDINGTE RISIKEN FÜR DIE NACHKOMMENSCHAFT VON MÄNNERN MIT MALIGNEN HODENTUMOREN

INAUGURAL-DISSERTATION

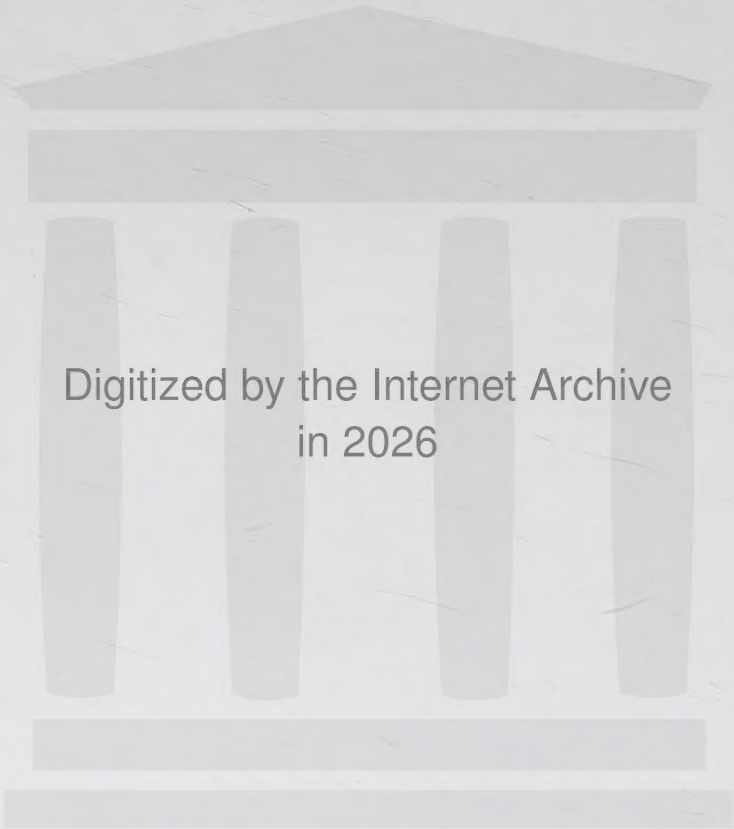
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

FERDINAND ESCHER

aus Dinklage i. O.

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0034

THERAPIEBEDINGTE RISIKEN FÜR DIE NACHKOMMENSCHAFT VON MÄNNERN MIT MALIGNEN HODENTUMOREN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

FERDINAND ESCHER

aus Dinklage i. O.

1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. L. Weißbach

2. Gutachter: Frau Prof. Dr. G. Schwanitz

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn
Chefarzt Prof. Dr. med. W. Vahlensieck

Druck: DER DRUCKER Alte Buscheystr.138 4630 Bochum 1

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

"Therapiebedingte Risiken für die Nachkommenschaft von Männern mit malignen Hodentumoren"

1. Einfluß der Therapie maligner Hodentumoren auf die Fertilität

1.1. Histologie der Hodentumoren

1.2. Therapie der Hodentumoren

1.3. Kausalfaktoren der Fertilitätsstörungen

2. Ablauf der normalen Spermatogenese

3. Beeinflussung des Keimepithels und der Spermatozoen

3.1. Durch ionisierende Strahlen

3.2. Durch Zytostatika

3.2.1. Alkylantien

3.2.2. Antimetabolite

3.2.3. Pflanzeninhaltsstoffe

4. Dauer und Verlauf der Erholungsphase des männlichen Keimepithels nach Schädigung durch ionisierende Strahlen und/oder Zytostatika

5. Schädigung des genetischen Materials im Tierexperiment

5.1. Nach Kontakt mit ionisierenden Strahlen

5.2. Nach Anwendung von Zytostatika

6. Literaturbericht über Kinder, deren Väter ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren und/oder mit Zytostatika behandelt wurden

6.1. Ionisierende Strahlen

6.2. Zytostatika

7. Eigene Beobachtungen bei 6 Vätern, die wegen eines malignen Hodentumors behandelt worden waren

7.1. Kasuistische Zusammenstellung

7.2. Art der Vorbehandlung

7.3. Zahl der gezeugten Kinder

7.4. Katamnestische Hinweise auf Erbschäden

8. Diskussion

9. Konsequenzen für die Beratung von Männern, die nach der Behandlung eines malignen Hodentumors Kinder zeugen wollen

10. Zusammenfassung

11. Literatur

12. Lebenslauf

1. EINFLUSS DER THERAPIE MALIGNER HODENTUMOREN AUF DIE FERTILITÄT

Hodentumoren sind seltene Geschwülste. Sie kommen nur bei ungefähr 0,002% der männlichen Bevölkerung vor (35, 38). Da sie aber im Gegensatz zu anderen malignen Erkrankungen des Mannes sehr häufig zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftreten, kommt ihnen und ihrer Behandlung im Hinblick auf die Fertilität eine besondere Bedeutung zu.

1.1. HISTOLOGIE DER HODENTUMOREN

Neben der Einteilung der Hodentumoren nach MELICOW (95), der zwischen germinalen und agerminalen Hodentumoren unterscheidet, und der Einteilung nach COLLINS und PUGH (35) wird von uns eine Einteilung der Hodentumoren in Anlehnung an DIXON und MOORE (38) vorgenommen.

Tab. 1

Einteilung der Hodentumoren nach DIXON und MOORE (38)

I. Germinale Hodentumoren

1. Reines Seminom
2. Embryonales Karzinom, rein oder mit Seminomanteilen
3. Teratom, rein oder mit Seminomanteilen
4. Teratom mit Anteilen von embryonalem Karzinom und/oder Choriokarzinom, mit oder ohne Seminom
5. Choriokarzinom, rein oder mit Anteilen von Seminom und/oder embryonalem Karzinom

II. Nicht-germinale Hodentumoren

1. der Tumor der interstitiellen Zellen
2. Sertolizell-Tumor
3. Gynandro- (Orchio-) Blastom
4. Tumoren des Stroma, Rete testis usw.

III. Metastasen im Hoden

1. Lymphom
2. Myom
3. Karzinom (Penis, Prostata, Rektum, Krukenbergtumor)
4. Melanom

1.2. THERAPIE DER HODENTUMOREN

Die Therapie der Hodentumoren richtet sich nach der histologischen Differenzierung und nach dem Krankheitsstadium. Wenn der Verdacht auf einen Tumor besteht, wird wie folgt vorgegangen (56, 154-162):

a) Operatives Vorgehen

Ist der klinische Befund unklar, wird der Tumor freigelegt, eine Probeexcision vorgenommen und eine histologische Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Wird der Tumorverdacht bestätigt, erfolgt die Semikastration.
Steht die genaue histologische Diagnose fest, werden 7-10 Tage später die prä- und paraortalen sowie die iliakalen Lymphknoten vom Zwerchfell bis ins kleine Becken ausgeräumt, "bilaterale, transperitoneale Lymphadenektomie" (155, 156, 157). Wird ein begrenztes Metastasenpaket im Hilusbereich einer Niere angetroffen, so entfernt man es unter Mitnahme der Niere en bloc ("erweiterte Lymphadenektomie", 155).

b) Postoperative Medikation

Von 1965-1976 wurde in der Urologischen Universitätsklinik Bonn bei sämtlichen Nicht-Seminomen eine zytostatische Nachbehandlung vorgenommen. Vom Operationstag an wurden täglich 0,5 mg Actinomycin D intravenös und vom dritten Tag post operationem zusätzlich 10 mg Leukeran und 5 mg Methotrexat oral verabreicht. Diese Medikation wurde bis zu einer Leukozytendepression von 2000, aber nie länger als 14 Tage durchgeführt. Während der folgenden 2 Jahre wurden in vierteljährlichen Abständen 5-tägige Kurse mit den 3 Zytostatika vorgenommen.
Erweist sich der Tumor als therapieresistent oder kommt es zum Progress, so wurde bis 1976 die Behandlung mit Ifosfamid , von 1976-1978 mit Velbe, Ifosfamid und Bleomycin fortgesetzt.

c) Strahlentherapie

Ergibt die histologische Diagnose des Hodentumors aber ein reines Seminom, so erfolgt nach der Semikastration eine Strahlentherapie, da das Seminom strahlensensibel ist (14, 25, 92, 171). Sind aber bereits Lungenmetastasen vorhanden oder bilden sich Rezidive, wird Ifosfamid angewandt.
Die Strahlentherapie wird in der Radiologischen Universitätsklinik Bonn mit Telecobalt-60-Gammastrahlen durchgeführt.

Dabei wird nach folgendem Plan bestrahlt:

I. li. supraclavicular (ventral), Abstand: 50 cm,
Feldgröße 6 x 10 cm, Herddosis (HD) in 10 cm Tiefe:
3500 R = Oberflächendosis (OD) 4100 R;

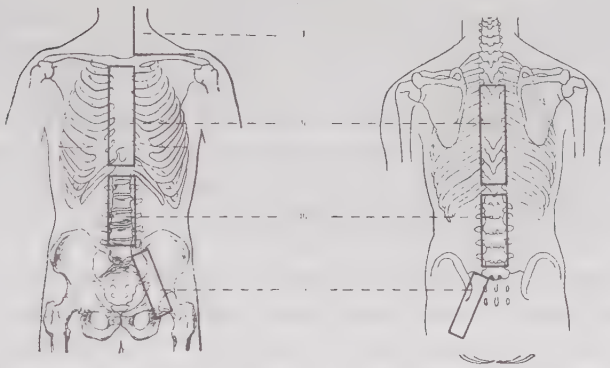
II. mediastinal (ventral und dorsal), Abstand: 60 cm,
Feldgröße 17 x 5 cm, HD in 10 cm Tiefe:
3500 R = OD 3500 R je Feld;

III. paraortal (ventral und dorsal), Abstand: 60 cm,
Feldgröße 5 x 21 cm, HD in 10 cm Tiefe:
3500 R = OD 3500 R je Feld

IV. iliacal (ventral und dorsal), Abstand: 60 cm,
Feldgröße 5 x 15 cm, HD in 10 cm Tiefe:
3500 R = OD 3500 R je Feld

Abb. 1

Bestrahlungsfelder bei der Hodentumortherapie



Von WEISSBACH et al. wurde die Belastung des Resthodens mit Hilfe des Alderson Phantoms gemessen (1, 168). Die Messungen erfolgten mit Membrankammern von 6 mm Durchmesser, einer Länge von 17 mm und einem Meßbereich von 10 - 400 R. Die ermittelte Strahlenbelastung am Testhoden betrug je nach Simulation der angewandten Bestrahlungstechnik zwischen 46 und 390 R, im Durchschnitt 46 - 168 R (168). Ab 1973 wurde der Resthoden bei der Bestrahlung des iliakalen Feldes mit Blei abgedeckt.

1.3. KAUSALFAKTOREN DER FERTILITÄTSSTÖRUNGEN

Als Ursachen der bekannten Fertilitätsstörungen bei wegen eines Hodentumors behandelter Patienten werden mehrere, meist therapiebedingte Faktoren angesehen.

HAUBRICH und HARMS vertraten die Ansicht, daß die Fertilitätsstörungen aus einer eventuell vorbestehenden, tumorinduzierten Schädigung auch des kontralateralen Hodens resultierten (61). Große Bedeutung wird von mehreren Autoren der operativen Unterbrechung des sympathisch gesteuerten Ejakulationsreflexes bei der transperitonealen bilateralen Lymphadenektomie zugesprochen. Hierbei soll es bei etwa 90% der Patienten zu einem Ejakulationsverlust gekommen sein (76, 81, 83, 102, 115, 167).

MEYER und GREINER treten der These gegenüber, daß Azoo- und Oligospermie hormonbedingt bzw. durch den Tumor induziert seien. Sie vertreten die Ansicht, daß die verminderte oder aufgehobene Fruchtbarkeit Folge eines durch die Röntgenstrahlen bedingten Keimepithelschadens sei (97). Viele andere Autoren bestätigen die das Keimepithel schädigende Wirkung ionisierender Strahlen (10, 29, 34, 61, 63, 85, 90, 97, 104, 127, 134, 142).

SCHIRREN berichtet, daß auch der spezielle Hodenschutz durch Bleischalen die schlechte Fertilitätsprognose nicht ändern könne (134).

Da in der Therapie der Hodentumoren Zytostatika eine wichtige Rolle spielen, ist auch ihr Einfluß auf die Fertilität nicht außer Acht zu lassen. Das Spektrum ihrer Wirkungen reicht von Oligozoospermie bis hin zu völliger Azoospermie (45, 68, 94, 99, 118, 137, 166, 168).

Neben rein somatischen Ursachen für eine Infertilität gibt es nach der Therapie von Hodentumoren bei vielen Patienten auch psychische Störungen, von denen z.B. die Vermeidung sexueller Kontakte oder eine erektive Impotenz eine Unfruchtbarkeit des Patienten bewirken (71).

Über Fertilitätsprobleme nach der in der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn durchgeführten Therapie von Hodentumoren liegen ausführliche Untersuchungen von POTHMANN vor. Er berichtet über 77 Patienten in dem Zeitraum von 1965 bis 1971; mit wenigen Ausnahmen traten während und nach der Therapie Fertilitätsstörungen auf. Durch Läsion des lumbalen Grenzstrangs kam es bei über 80% der lymphadenektomierten Patienten zum Ausfall des Ejakulationsreflexes. Die Störung betraf nur den Samenerguß, emotionale Beteiligung und Befriedigung blieben unbeeinflußt.

Zytostatika- und Strahlentherapie verursachten Schäden am germinalen Epithel, ohne dabei Libido und endokrine Funktion zu beeinträchtigen. Zytostatikamengen (Actinomycin D, Leukeran und Methotrexat) bis zu 300 mg führten zu Oligospermien und tubulären Atrophien. Stieg die Dosis über 500 mg, traten dementsprechend umfangreichere Schäden auf.

Telekobaltbestrahlung der Seminompatienten ohne Hodenschutz führte zu Oligozoo- und Azoospermien, Spermiogenesestops und -hemmungen bei einer Herddosis für die Restgonade zwischen 46 und 490 rad. Spermatogonien und Spermatozyten erwiesen sich als Keimzellen mit hoher Strahlensensibilität. Die Keimepithelschädigung durch Strahlen und Zytostatika schien im wesentlichen irreversibel zu sein. Lediglich bei 3 Patienten kam es zu einer Restitution (115).

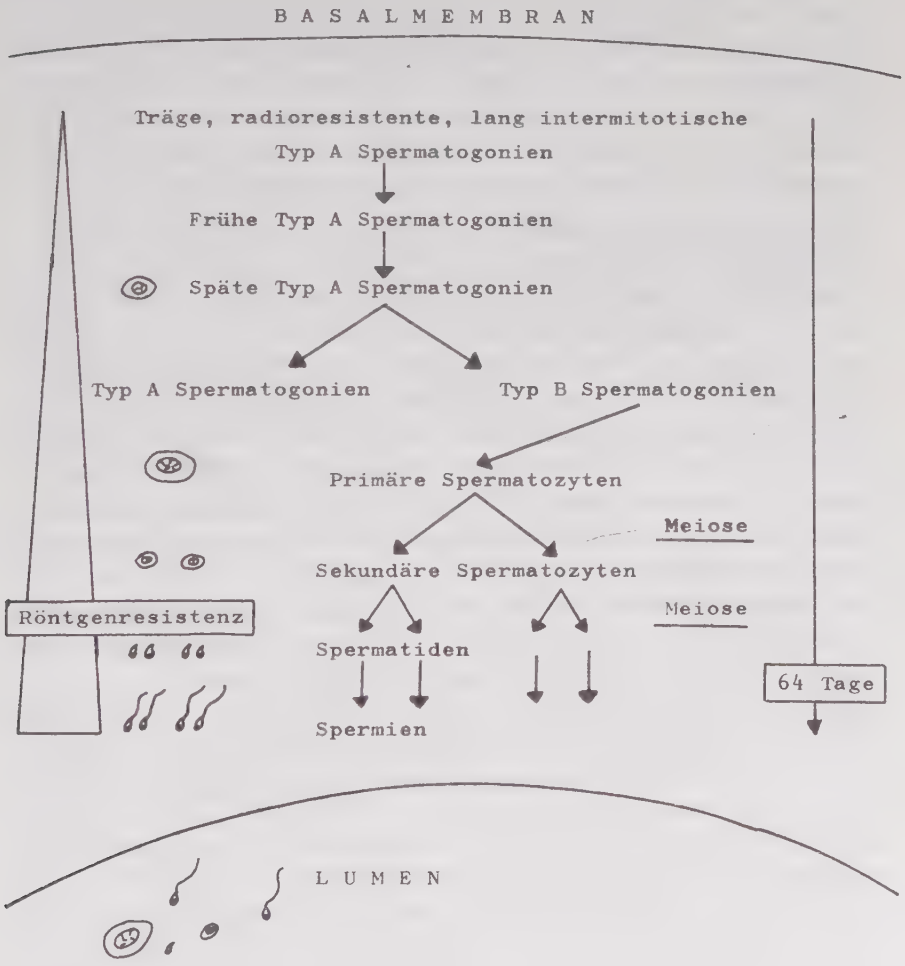
WEISSBACH et al. beobachteten nach der Behandlung (Semikastration, Lymphadenektomie, Zytostatika und Bestrahlung) bei 53 Patienten eine erhebliche Einschränkung der Potentia generandi. In 90% war die vita sexualis erhalten. 4 Patienten zeigten 2 bis 5 Jahre nach Behandlungsabschluß eine Normozoospermie bzw. Oligozoospermie (166, 168).

2. ABLAUF DER NORMALEN SPERMATOGENESE

Die Bildung der männlichen Samenzellen erfolgt durch das Keimepithel des Hodens. Die Keimzellen befinden sich in den Tubuli, wo sie in mehreren Schichten, je nach ihrem Entwicklungsstand, liegen. Mit ihrer Reifung und Differenzierung rückt die Zelle in weiter zentral gelegene Schichten des Tubulus, so daß der zeitlichen Folge der Spermatogenesestadien eine räumliche Anordnung von innen nach außen entspricht. Aus den Urkeimzellen, den Spermatogonien A, entwickeln sich Spermatogonien A und Spermatogonien B. Die Spermatogonien B entwickeln sich durch Wachstum zu primären Spermatozyten. In zwei aufeinander folgenden Reifeteilungen (Meiose) entstehen sekundäre Spermatozyten und Spermatiden. Die Spermatiden besitzen einen haploiden Chromosomensatz. In der Spermiohistogenese erfahren die Spermatiden einen Umbau ihrer Bestandteile, der es ihnen ermöglicht, die Eizelle aufzusuchen und in sie einzudringen. Die Dauer der Spermiogenese beträgt ungefähr 64 ($\pm$5) Tage (62, 107).

Abb. 2

Schematische Darstellung der normalen Spermatogenese



3. BEEINFLUSSUNG DES KEIMEPITEHLS UND DER SPERMATOZOEN

3.1. DURCH IONISIERENDE STRAHLEN

Die experimentell und klinisch beobachtete 'Relative Biologische Wirksamkeit' (RBW) der einzelnen Strahlenarten variiert außerordentlich. Sie ist abhängig von der Natur des bestrahlten Objektes und der beobachteten Testreaktion, vor allem aber von der Höhe der Dosis und dem Ausmaß des Schadens, der beobachtet wird, sowie von Mileubedingungen wie Temperatur oder Sauerstoffspannung während der Bestrahlung (67).

Die den Hoden erreichende Strahlenmenge beträgt nach Untersuchungen von ARON immerhin noch 5-10% der Tumordosis bei Bestrahlungen im Urogenitalbereich (4). SANDEMANN fand bei seinen Untersuchungen, daß bei Bestrahlungen des Abdomens und der Inguinalregion (1500-4000 rad) bei der Nachbehandlung von Hodentumoren trotz eines speziellen Gonadenschutzes noch mehr als 70 rad den Hoden erreichen. Der Strahlenschutz bestand aus 0,25 cm dickem Blei. Unter seinen Patienten waren aber auch Männer, deren Resthoden mehr als 300 rad erhalten hatte. Die Kontrolle seiner Ergebnisse durch Dosimeter ergaben einen Berechnungsfehler von $\pm$ 10% (133).

Um den Einfluß ionisierender Strahlen oder anderer schädigender Agentien auf die verschiedenen Stadien der Spermatogenese feststellen zu können, wurde folgende Technik angewandt.

Da der zeitliche Ablauf der Spermatogenese und ihre Gesamtdauer erforscht waren, wartete man mit den Auswertungen so lange ab, bis sich Nachkommen der zu untersuchenden Zellstadien zu Spermatozoen entwickelt hatten und für eine Untersuchung leicht zugänglich waren. Fertigte man jetzt mehrere Spermiogramme in bestimmten zeitlichen Abständen an, so konnte man aufgrund der zeitlich hintereinander auftretenden Veränderungen Rückschlüsse auf die Empfindlichkeit der einzelnen Zellstadien schließen.

So konstatierten schon 1906 BERGONIE und TRIBONDEAU: " Die Rontgenstrahlen wirken um so intensiver auf Zellen, je höher deren reduktive Aktivität, je größer deren karyokinetische Potenz ist und je weniger ihre Morphologie und ihre Funktionen

endgültig fixiert sind." (15).

Die Beobachtungen von ARON unterstützen diese These von BERGONIE und TRINBONDEAU. ARON stellte nach Bestrahlungen im genitourinären Bereich fest, daß sich zuerst die Zahl der Spermatogonien verminderte. Spermatozyten und Spermatiden erwiesen sich als resistenter gegenüber Strahlen.

ORECKLIN kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die ionisierenden Strahlen ihren größten Einfluß auf die am geringsten differenzierten Zellen (Spermatogonien) haben und die reiferen Spermatiden und Spermatozoen relativ resistent sind (107).

Zu differenzierteren Ergebnissen - hinsichtlich der Strahlensensibilität - kamen schon 1958 FAHMY und FAHMY bei Untersuchungen an Drosophila melanogaster. Während die frühen Spermatogonien am wenigsten betroffen waren, gehörten die späten Spermatogonien als Zellen im intermediären Stadium neben den Spermatiden und Spermatozyten zu den strahlenempfindlichsten Keimzellen. Die reifen Spermatozoen zeigten sich als die empfindlichsten Zellen der Spermatogenese (43).

Untersuchungen von ERICKSON über die Strahlensensibilität von Rinderhoden ergaben, daß auch dort die Gonozyten Typ I hochresistent gegen ionisierende Strahlen waren, während die Gonozyten Typ II so empfindlich gegenüber Strahlen waren, daß sogar schon Dosen von 19 rad etwa 50% der Gonozyten abtöteten (42).

CLOW bestrahlte Rattenhoden mit 800-1600 R und biopsierte diese dann 4 Tage später. Dabei stellte er fest, daß die Repopulation des germinalen Epithels der Samenkanälchen über einige "schlafende" Typ A Spermatogonien stattfand (34).

Desgleichen berichtet OAKBERG von Zellfraktionen der Spermatogonien, die noch gegenüber Einzeldosen von 1000 rad resistent sind. Diese würden die Erholung der Spermatogenese steuern. Ist die Resistenz auch dieser Fraktion von Spermatogonien gebrochen, so unterbleibt die Erholung, da keine Mutterzellen mehr existieren. Die Folge ist eine permanente, irreversible Azoospermie (105).

Vor diesem Hintergrund sind auch die Beobachtungen von SEARLE zu verstehen, der nach Bestrahlung von Mäusen bei diesen eine clonale Regeneration der Spermatogenese fand. Einzelne kleine Tubulusabschnitte waren monoclonal und zeigten individuelle Muster spermatogenetischer Schäden (141).

ROWLEY untersuchte die Wirkung einer einmaligen Strahlenbelastung des menschlichen Hodens. Dosen unter 50 rad führten zu Oligozoospermien bis hinunter zu 10 Mill. Spermatozoen/ml; 50-78 rad zu solchen bis 2 Mill./ml. Erst ab 78 rad kam es zu einer kompletten Hemmung der Spermatogenese, die im Durchschnitt 67 Tage nach der Bestrahlung begann. Bei 200 rad trat die Azoospermie schon früher auf. Eine Remission war allerdings noch möglich. Bei Gonadendosen von 400-600 rad erreichte nur noch ein Proband eine vollständige Remission (127).

Werden die Strahlen aber nicht in einer Einzeldosis gegeben sondern fraktioniert, so führen sie nach CASARETT schon bei niedrigeren Gesamtdosen zu Sterilität. Er applizierte täglich Strahlendosen bei einem Hund. Mit 0,6 rad/Tag trat erst nach einer Gesamtdosis von 1088-2198 rad eine Reduktion der Samenzellen/ml ein. Zur Azoospermie kam es dabei nicht. Jedoch mit 3 rad/Tag kam es schon bei einer Gesamtdosis von 375 rad permanent zu Oligo- und Azoospermien. Nach der Applikation von 475 rad war die Azoospermie in allen Fällen permanent (29).

MEYER und GREINER untersuchten Spermiogramme von 62 wegen eines Hodentumors semikastrierter und bestrahlter Männer. Nur 52 Patienten lieferten brauchbare Ejakulate. 10 Männer hatten eine Aspermie. Von den 52 verwertbaren Spermiogrammen zeigten sich bei 17 eine Normozoospermie, bei 7 eine Oligozoospermie (8000 - 20 Mill. Sp./ml) und bei 28 eine Azoospermie. Diese 52 Patienten wurden je nach den bestrahlten Feldern in 8 verschiedene Gruppen unterteilt. Die Untersuchungen ergaben, daß die postoperativen Azoo- und Oligozoospermien nicht durch eine hormonale Umstellung des Körpers sondern eher durch die Strahlenwirkung bedingt waren. Die Spermatozoendepression hing dabei von der den Resthoden erreichenden Strahlenmenge und der Zeit zwischen Behandlung und Untersuchung ab.

Neben der Spermienzahl ist vor allem die Samenzytologie ein guter Hinweis auf die normale Funktion des germinalen Epithels und der empfindlichste Indikator für Änderungen dieser Funktion (84). Normalerweise findet man nicht mehr als 40% der reifen Spermatozoen mit Abweichungen der Kopfform und Größe, nicht mehr als 2% der Gesamtzellen des Ejakulats sind unreife Zellen der germinalen Linie. McLEOD untersuchte 8 Männer 3,5 Jahre nach einem Strahlenunfall, wobei die Strahlenbelastung bei mindestens 5 Männern zwischen 236 und 365 rad gewesen sein soll. Bei 4 Männern traten nach dem Strahlenunfall ein erhöhter Prozentsatz von "megalo"-Formen auf. Bei anderen Männern wurden im Ejakulat vermehrt spitz zulaufende oder bizephalische Spermien gefunden. Auch unreife Formen (Spermatiden) wurden bei einigen Männern vermehrt beobachtet. Da diese unreifen Formen auch in der intermediären sterilen Phase, die der Bestrahlung folgte, auftraten, war ein gewisser Grad der Reifung bis zum Spermatiden level während der gesamten Zeit vorhanden. Die Motilität der bereits reifen Spermatozoen wurde durch die Strahlenbelastung kaum vermindert, während die nach der Bestrahlung neu gebildeten Spermatozoen einen beachtenswerten Verlust ihrer Motilität zeigten (85).

3.2. DURCH ZYTOSTATIKA

Da seit 1965 in der Urologischen Universitätsklinik Bonn alle Nicht-Seminome zytostatisch nachbehandelt werden, muß auch der Einfluß der Zytostatika auf das Keimepithel untersucht und beachtet werden. Eine Übersicht über die Einteilung der Zytostatika liefert die Tabelle 2. Je nach dem Angriffspunkt (Hemmung der DNA-Synthese, Reduplikation, Störung der Spindelentwicklung usw.) kann das Medikament den Untergang der Germinalzellen oder eine Hemmung ihrer Vermehrung nach sich ziehen. Der Untergang der Germinalzellen führt zur Azoospermie. Die Senkung der Mitoserate führt zur Oligozoospermie und beeinflußt die Motilität der Spermatozoen. Schädigt ein Zytostatikum bestimmte Zellen der Spermiogenese, dann tritt nach einmaliger

Gabe lediglich in dem Zeitraum eine Verschlechterung der Spermiogenese auf, in dem die Spermien erscheinen sollen, die aus den geschädigten Zellen stammen.

Tab. 2

Einteilung der Zytostatika nach SCHMÄHL (136)

1. ALKYLANTIEN

   a) LOSTVERBINDUNGEN
      Leukeran, Endoxan, Dopan
   b) AETHYLENIMINE
      TEM, Trenimon, Thiotepa
   c) METHANSULFONSÄUREESTER
      Busulfan, Piposulfan
   d) LACTONE
      Protoanemonium, Anemonium

2. ANTIMETABOLITE

   a) PURIN-ANTIMETABOLITE
      Imuran, Guaneran, 6-Mercaptopurin
   b) PYRIMIDIN-ANTIMETABOLITE
      5-Fluoruracil, 4(6)-Azauracil
   c) PURIN- UND PYRIMIDINARABINOIDE
      Cytosinarabinosid, Adeninarabinosid
   d) ANTIMETABOLITE DER NUKLEINSÄURE-VORSTUFE
      Azaserin, Aminopterin, Methotrexat

3. PFLANZENINHALTSSTOFFE

      Colchicin, Vinblastin, Vincristin

4. ANTIBIOTIKA

a) ACTINOMYCINE
Actinomycin C, Actinomycin D
b) SARKOMYCIN-DERIVATE

c) MACROLIDE
Spiramycin
d) MITOSAN-DERIVATE
Mitomycin A, Mitomycin B, Mitomycin C

5. VERSCHIEDENES

Urethan etc.

3.2.1. AKLYLANTIEN

Die Wirkungsweise der A L K Y L A N T I E N beruht auf der Alkylierung von Amino-, Sulfhydrol-, Carboxyl- und Phosphatgruppen. Besonders wichtig ist die Alkylierung des Stickstoffs in Position 7 des Guanins in der DNA. Dies kann verschiedene Folgen haben: Teile der DNA können für die Replikation ausfallen, weil der Imidazolring des Guanins aufspringt oder zwei Guanine über Brückenbildung miteinander verkoppelt werden, oder das alkylierte Guanin wird falsch als Adenin abgelesen und verbindet sich nicht mehr mit Cytosin zum richtigen, sondern mit Thymin zum "falschen" Basenpaar (169).

Die fertilitätseinschränkende Wirkung von Alkylantien ist seit langem bekannt. BOCK und JACKSON zeigten 1957 und JACKSON et al. 1959, daß tumorhemmende Dosen der alkylierenden Agentien Triäthylenmelamin und Busulfan die männliche Fertilität durch ihre Wirkung auf die Keimzellen vermindert (17, 30, 69).

Sehr frühe Berichte liegen uns auch schon vom Myleran vor. BOLLAG behandelte in 2 Versuchsreihen Ratten mit 2 mg Myleran über 2 Wochen. Die Gonaden zeigten schwère irreversible Schädigungen des Keimepithels. Nach 60 Tagen waren keine Spermatiden oder Spermatozoen vorhanden. Nach 90 Tagen war das Keimdrüsengewebe auf eine einzige Schicht von Zellen mit pyknotischen Kernen reduziert (19).

Untersuchungen von RÖHRBORN und BASLER ergaben, daß die Toxizität und Mutagenität von Cyclophosphamid, Isophosphamid und Trophosphamid zu einer Hemmung der Spermatogenese bei Maus, Ratte und chinesischen Hamstern führte (124).

Diese Befunde aus den Tierversuchen wurden durch klinische Beobachtungen bei der Therapie mit alkylierenden Stoffen bestätigt. SHERINS behandelte 16 Männer wegen eines Lymphoms mit Kombinationen von N-Lost, Vincristin, Methotrexat und Prednison oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison oder nur Cyclophosphamid. Die Therapie war seit 6 Monaten bis zu 7 Jahren schon abgeschlossen. Libido und Potenz war in allen Fällen normal. 10 Patienten hatten eine Azoospermie und die Hodenbiopsie zeigte bei ihnen keinerlei Keimzellen. 2 zeigten eine unvollständige Spermatogenese und 4, die seit 2-7 Jahren als geheilt galten, eine vollständige Spermatogenese. In jeder Gruppe hatten die Männer mit längstem Behandlungsabstand die funktionstüchtigsten Keimgewebe. Die Daten deuteten eine Remission nach 2 Jahren an. Bei einem Mann stieg die Spermienzahl innerhalb von 3 Jahren von 0 bis auf 15 Mill./ml an und er zeugte ein Kind (145).

KUMAR berichtet von 8 männlichen Patienten, die mit Cyclophosphamid (Endoxan) (Initialdosis 3 mg/kg) behandelt worden waren und bei einer histologischen Untersuchung eine Hodenatrophie hatten. Nur bei zwei Männern zeigte sich 10 bzw. 28 Monate nach Behandlungsende eine Remission (78).

Bei einem 33-jährigen Mann, der wegen eines Hypernephroms über 4 Monate mit Cyclophosphamid (Gesamtdosis 11,3 g) behandelt worden war, zeigte sich eine Azoospermie. Erst nach 2,5 Jahren

stellte sich eine Normozoospermie ein (68).

Ein 18-Jähriger hatte wegen eines nephrotischen Syndroms Prednisolon (35mg/Tag) und Cyclophosphamid (Initialdosis 10,3 g über 10 Wochen) erhalten, 5 Monate später erlitt er einen Rückfall und wurde in einem zweiten Kurs über 9 Monate mit insgesamt 19,7 g Cyclophosphamid therapiert. Nach dem zweiten Kurs stellte sich eine Azoospermie ein und er hatte kleine Testes. Es waren keine anderen Ursachen für eine Hodenschädigung bekannt (54).

Nach einer Kombinationstherapie mit 3,3 mg Cyclophosphamid und 2 mg Vincristin i.v. alle 3 Wochen bei insgesamt 5 Sitzungen zeigte ein 30-jähriger Mann eineinhalb Jahre später eine Azoospermie bei 2,5 ml Ejakulatsvolumen. Fast 5 Jahre später betrug die Spermienzahl 65 x 10^6/ml. Die Spermien hatten nur eine mäßige Beweglichkeit und die Zahl der abnormen Formen war bei 10% (16).

FAIRLY et al. berichten von 18 Männern, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden. Von 11 Patienten, die für 2 Monate oder mehr Cyclophosphamid bekamen, hatten nur 3 reife Spermatozoen und das nur in geringer Zahl. Bei einem Patienten erniedrigte sich die Spermienzahl noch 3 Wochen nach der Behandlung von 100 Mill./ml auf 18 Mill./ml im Laufe von 3 Monaten. Dies erklärt sich dadurch, daß Endoxan vor allem die Spermatogonien schädigt. Kein Patient bekam eine Azoospermie, wenn er nicht wenigstens 4 Monate lang mit einer Dosis von 50-100 mg/Tag behandelt wurde. Dies wird von MAUS bestätigt (94).
Bei 5 Patienten wurde noch eine Hodenbiopsie vorgenommen. Es zeigte sich bei den noch in Behandlung stehenden Patienten keine Spermatogenese mehr. Diese war im Stadium der Spermatogonien unterbrochen worden. Bei einem Patienten, dessen Therapie schon vor 12 Monaten beendet worden war, zeigten sich nur gelegentlich Spermatogonien. Ein Patient, dessen Intervall 15 Monate betrug, hatte eine funktionierende Spermatogenese. Im Ejakulat wurden 10.000 Spermien/ml ausgezählt, von denen aber nur 20% beweglich waren (45).

Eine Azoospermie trat bei zwei wegen M. Hodgkin und Retikulosarkom behandelten Patienten auf. Die Endoxandosen betrugen 980 mg/kg bzw. 227 mg/kg. Die Spermaabweichungen verschwanden nicht während der Observationsperiode von 18 bzw. 29 Monaten. Nach MILLER liegt die Azoospermiegrenze für Endoxan bei 10,1 - 17 mg/kg. Aber auch niedrige Spiegel von 2-4 mg/Tag können bereits zu Azoospermie führen (3o). Unter der Azoospermiegrenze ist hierbei die Schwellendosis einer Azoospermie zu verstehen.

WILDSCHUT et al. geben an, daß die Azoospermiegrenze für Cyclophosphamid bei 150 mg/kg zu liegen scheint. Das Ejakultsvolumen bleibe normal. Die Testes würden aber kleiner werden. Sie betonen, daß Cyclophosphamid in der Präpubertät das spermatogenetische Epitehl schädigen oder vernichten könne (170).

Dies bestätigen Untersuchungen von LENTZ et al., bei denen 19 Jungen wegen eines nephrotischen Syndroms vor, während und nach der Pubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden. Von 8 hochdosierten Fällen (mehr als 365 mg/kg) hatten 6 eine Azoospermie. Bioptisch war das Keimepithel nicht mehr vorhanden, die Sertoli- und Leydigschen Zellen waren normal. Es konnte keine Beziehung zwischen totaler Dosis/kg mit der Spermienzahl oder zwischen Dauer der Therapie und Spermienzahl festgestellt werden. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß normale postpuberale FSH-Spiegel keinen Zelluntergang bei Männern ausschließen, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden. Erhöhte FSH-Spiegel würden allerdings auf eine schwere spermatogenetische Störung hinweisen (82).

Chlorambucil führt zu einem Absinken der Spermatozoenzahl bis hin zur Azoospermie, wenn die Schwellendosis von 400 mg überschritten wird. Histologisch zeigt sich das Bild einer peritubulären Fibrose und ein irreversibler Keimzellenschwund. Das Ejakulatvolumen bleibt unter Chlorambucil unverändert (147).

RICHTER et al. beschreiben 8 Männer, die wegen M. Hodgkin oder Retikulosarkom mit 0,1 - 0,4 mg/kg/Tag Chlorambucil behandelt wurden. Nach einer totalen Dosis von 400 mg trat Oligozoospermie auf. Eine Azoospermie stellte sich nach Dosen von 410-1300 mg ein.
Die Testbiopsie zeigte ein "Sertoli-cell-only-syndrome" mit Hodenkanälchen ohne Spermatogonien. Die Leydigzellen blieben intakt und damit auch die Testosteronproduktion, so daß Libido, Potenz und Ejakulatsvolumen nicht gestört waren (118). Auch Chlorambucil scheint eine sehr starke Wirkung auf die Spermatogonien zu haben. CHEVIAKOFF et al. fanden bei 3 Männern nach einer Totaldosis von 410-1450 mg Chlorambucil eine Azoospermie. Bei einem der Männer stellte sich nach 3 Jahren wieder eine Normozoospermie ein. 2 Männer, die mit 2260 bzw. 2600 mg behandelt worden waren, hatten auch nach 4-5 Jahren noch eine schwere Oligozoospermie. So hat die akkumulierte Dosis des Medikaments einen Bezug zur Dauer der Fertilitätsrückkehr. Das Ejakulatsvolumen variiert nicht sehr mit der Behandlung. Ein Anstieg des Prozentsatzes an pathologischen Formen konnte nicht verzeichnet werden (32).

JACKSON stellte fest, daß bei Verabreichung von Myleran (Busulfan) die empfindlichsten Phasen testiculäre und epidymiale Spermatozoen sind. Die minimale kumulative Dosis, um eine fuktionelle Sterilität zu produzieren, sei 75 mg/kg. An antifertilen Aktionen beobachtete er zum einen eine Behinderung von Keimzellen oder der spermatogonialen Entwicklung und zum anderen eine 'funktionale' Sterilität durch die Schädigungsmöglichkeit von sich entwickelnden Spermatiden und Spermatozoen (70).

3.2.2. ANTIMETABOLITE

Die A N T I M E T A B O L I T E sind Stoffe, die physiologischen Metaboliten chemisch ähnlich sind, deshalb "irrtümlich" in den Stoffwechsel eingeführt werden, danach jedoch zu "falschen" Stoffwechselzwischenprodukten führen, die nutzlos oder sogar schädlich sind. Dazu gehören das Amethopterin, welches die Dihydrofolsäure von der Dihydrofolsäurereduktase verdrängt und das Enzym hemmt (169).

Unter Amethopterin (Methotrexat) nimmt die Spermatozoendichte im Ejakulat ab und die pathologisch geformten und toten Spermatozoen steigen an. In einer mittleren Dosierung von 25 mg/ Woche wird Methotrexat jedoch gut toleriert und führt selbst nach 12- bis 20-wöchiger Behandlung zu keiner irreversiblen Depression der Samenzellbildung (59).

SCHÖNING verfolgte das Spermabild eines 45-jährigen Mannes, der während 8 Wochen mit Amethopterin behandelt worden war. Die totale Dosis betrug 125 mg. Es entstand nur eine kleine Verminderung der Spermatozoenkonzentration. Der Anteil an abweichenden Formen nahm zu von 11% auf 65% und die Motilität sank. 2 Monate nach Beendigung der Medikation war das Sperma wieder ganz normal (137).

3.2.3. PFLANZENINHALTSSTOFFE

Über eine Azoospermie, hervorgerufen durch das Spindelgift Colchicin, berichtet MERLIN. Ein 36-jähriger Mann wurde wegen Gicht und rezidivierenden Nierensteinen mit Colchicin behandelt. Während der Behandlung entstand eine Azoospermie. 3 Monate nach Behandlungsende schien das Sperma wieder normal zu sein. Nach erneutem Beginn einer Colchicintherapie stellte sich auch wieder eine Azoospermie ein (96).

4. DAUER UND VERLAUF DER ERHOLUNGSPHASE DES MÄNNLICHEN KEIMEPITHELS NACH SCHÄDIGUNG DURCH IONISIERENDE STRAHLEN UND/ODER ZYTOSTATIKA

Dauer und Verlauf der Erholungsphase hängen im wesentlichen von den vorhergegangenen therapeutischen Maßnahmen ab. WEISSBACH et al. berichten, daß nur bei 1 von 53 Patienten die Potentia generandi nach Behandlung durch Lymphadenektomie, Zytostatika und Bestrahlung erhalten blieb (168). POTHMANN berichtet, daß es bei über 80% der lymphadenektomierten Hodentumorpatienten zum Ausfall des Ejakulationsreflexes kam (115). In diesen Fällen war also mit einer Restitutio nur noch in den seltensten Fällen zu rechnen.

Der zweite wichtige Faktor, die Strahlentherapie, beeinflußt die Fertilität in unterschiedlicher Art und Weise. Ist eine gewisse Dosis, die Kastrationsdosis, von 300 - 400 R (166) überschritten, so ist eine Restitutio unwahrscheinlich. In diesem Fall scheinen auch die 'trägen' Typ-A Spermatogonien, die ansonsten die Repopularisierung des Keimepithels steuern, irreversibel geschädigt zu sein. Liegen die den Hoden erreichten Strahlendosen aber unter der Kastrationsdosis, so ist mit einer Restitutio, abgesehen von individuellen Gegebenheiten, je nach der Höhe der verabreichten Strahlendosis zu rechnen. SANDEMANN beobachtete 56 Patienten, die wegen eines Hodentumors bestrahlt worden waren. Die Strahlendosis betrug zwischen 3000-4000 rad verteilt über 18-35 Fraktionen in einem Zeitraum von 4-7 Wochen. Direkt nach der Behandlung stellte sich noch keine Oligospermie ein, da die Spermatozoen wohl gegenüber der Gonadendosis von 70 rad resistent waren. Dies wurde durch Spermiogramme vor und sofort nach der Bestrahlung verifiziert. Bei 5 von 7 Patienten war die Spermienzahl höher oder gleich hoch wie vor der Bestrahlung. Nur bei einem Patienten wurde eine signifikante Erniedrigung sichtbar. Eine vorübergehende Oligo- oder Azoospermie trat häufig während einer Periode von 3-12 Monaten auf, die dann von einer Erholungs-

phase unterschiedlichen Ausmaßes gefolgt war. Diese war in der Regel nach 18 Monaten abgeschlossen. SANDEMANN konnte keine Korrelation zwischen der Spermienzahl vor der Behandlung, dem Alter des Patienten und dem Grad oder der Zeit der Erholung von der Behandlung finden. Dosen von über 100 rad waren des öfteren mit verlängerter Azoospermie verbunden (133).

AMELAR et al. führten bei 7 Männern, die wegen eines malignen Hodentumors semikastriert und bestrahlt worden waren, Samenanalysen durch. Während 4 vor der Behandlung fertil waren, hatten alle nach der Therapie eine schlechte Samenqualität. 3-4 Jahre danach stellten sich wieder normale Samenqualitäten ein. Bei Patienten, die schon von Therapiebeginn an eine schlechte Samenqualität besessen hatten, stellte sich nach der Periode mit Azoospermie wieder die frühere Samenqualität ein (2).

Bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki wurde eine Abnahme der Spermatozoen gefunden, die teilweise noch 4 Monate nach der Strahlenexposition zunahm. Bei einigen Patienten war der normale Spermabefund erst nach 2 Jahren erreicht (100).

ROWLEY et al. prüften die Wirkung einer einmaligen Röntgendosis auf die Hoden. Ab 78 rad kam es zu einer kompletten Hemmung der Spermatogenese, die im Durchschnitt 67 Tage nach der Bestrahlung begann. Die Erholung des Keimepithels und die komplette Remission lagen zwischen 9 und 18 Monaten. Bei 200 rad stellte sich eine Azoospermie schon früher ein und eine völlige Erholung fand erst nach 30 Monaten statt. Nach 400-600 rad erholte sich nur noch ein Patient; die Remission dauerte bei ihm länger als 60 Monate (127). Somit ist nach einer Röntgenbestrahlung je nach Strahlenexposition noch mit einer Remission zu rechnen. Dies sagt natürlich noch nichts über etwaige genetische Schäden aus.

Die Berichte über die Zytostatikabehandlung lassen einen gewissen Zeitraum erkennen, ab dem mit einer Restitutio zu rechnen ist. Dabei gibt es natürlich Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten, was eine exakte Angabe unmöglich macht. Es sind ebenso Fälle berichtet worden, in denen es nicht mehr zu einer Wiederherstellung der Fertilität kam.

THIEL et al. fanden Remissionen 1-5 Jahre nach Behandlung mit verschiedenen Medikamenten. Eine persistierende Azoospermie zeigte sich in 5 von 7 Fällen (152).

Über 16 Männer, die mit Kombinationen von N-Lost, Vincristin, Procarbazin und Prednison oder Methotrexat anstatt Procarbazin oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison oder nur Cyclophosphamid behandelt wurden, wird von SHERINS und DE VITA berichtet. 6 Monate bis 7 Jahre nach der Behandlung hatten 10 Patienten noch eine Azoospermie und die Hodenbiopsie zeigte ein völliges Fehlen an Keimzellen. 2 Männer zeigten eine unvollständige Spermatogenese und bei 4 Patienten, die seit 2-7 Jahren als geheilt galten, war die Spermatogenese vollständig. Insgesamt ließ sich feststellen, daß das Keimgewebe dem Normalbefund näher kam, je größer der Behandlungsabstand war. Die Daten deuteten eine Remission nach ungefähr 2 Jahren an (145).

WEISSBACH et al. behandelten 37 Männer wegen eines malignen Hodentumors nach der Lymphadenektomie mit Actinomycin D, Methotrexat und Leukeran.
33 Patienten hatten 3 Monate bis 5 Jahre nach Therapieende noch eine Azoospermie. 2 hatten nach 2 Jahren noch eine Oligozoospermie und 2 nach 3 bzw. 5 Jahren eine Normozoospermie (166, 168). Der Grund für die Infertilität nach mehr als 2 Jahren könnte hier eher in der Ejakulationsstörung als Folge der Lymphadenektomie zu finden sein (s.o.). Der Vergleich der Daten mehrerer Autoren läßt daher den Schluß zu, daß bei einer Schädigung des Keimepithels nur durch Zytostatika eine Remission nach mindestens 2 Jahren zu erwarten ist (16, 32, 44, 99).

5. SCHÄDIGUNG DES GENETISCHEN MATERIALS IM EXPERIMENT

5.1. NACH KONTAKT MIT IONISIERENDEN STRÀHLEN

Die ionisiserenden Strahlen hinterlassen auf zellulärer Ebene Veränderungen verschiedenster Art. Zu ihnen gehören die sogenannten Punkt- oder Genmutationen, die nur ein einzelnes Gen betreffen, die Genommutationen, wobei die Chromosomenzahl verändert ist und Chromosomenmutationen, die sich in verschiedensten strukturellen Änderungen der Chromosomen äußern. Jede dieser Formen einer zytogenetischen Störung kann sowohl durch ionisierende Strahlen, andere physikalische und chemische Agentien ausgelöst werden, als auch spontan, d.h. ohne erkennbare Ursache auftreten. Die zytogenetischen Strahlenwirkungen sind also unspezifisch (67, 81).

G e n o m m u t a t i o n e n (Abweichung der Chromosomenzahl) sind auf eine Schädigung des Spindelapparates durch die ionisierenden Strahlen zurückzuführen. Dieser soll zwar relativ strahlenresistent sein, aber es sind nach Strahleneinwirkung gehäuft Fälle von Poliploidie und Aneuploidie beobachtet worden (67).

Der zweite Typ einer Änderung der Erbanlage, die durch Röntgenstrahlen hervorgerufen wird, ist die C h r o m o s o m e n m u t a t i o n . Es handelt sich dabei entweder um den Verlust eines ganzen Chromosomensegmentes mit all den Genen, die dieses Segment trägt, oder um den Transfer eines solchen Bruchstücks auf ein anderes Chromosom. Diese Chromosomenmutationen sind die häufigsten genetischen Schäden von Röntgenstrahlen (148). Strukturumbauten (der Chromosomen) entstehen dann, wenn in einem oder in zwei benachbarten Chromosomen mehrere Brüche erfolgen, und sich die Bruchenden zu abnormalen Chromosomenkonfigurationen vereinigen. Umbauten innerhalb des gleichen Chromosoms werden als "intra-changes", solche zwischen mehreren Chromosomen als "inter-changes" bezeichnet. Deletionen (Verlust eines Chromosomenstückes) können durch Absprengen von Bruchstücken an den Enden der Chromosomen oder inter-

stitiell zustande kommen. Ringchromosomen bilden sich dann, wenn an jedem Chromosom ein Stück abgesprengt wird und die proximalen Bruchenden sich ringförmig vereinigen. Die Inversion beruht auf einer Umlagerung und Verdrehung eines Segments innerhalb des Chromosoms. Der Austausch von Chromosomenstücken wird als Translokation bezeichnet (67). Solche Translokationen wurden bei Mäusespermatogonien durch eine Röntgenbestrahlung (1200 rad in 2 Fraktionen von 600 rad über 8 Wochen) erzeugt und konnten durch die Anwesenheit multivalenter Konfigurationen der nachfolgenden Spermien demonstriert werden (46). SEARLE fand ebenso bei Untersuchungen an Säugern reziproke Translokationen, die nach Behandlung der Spermatogonien die Reifung der prä-meiotischen männlichen Keimzellen verhinderten (142). RODERICK beobachtete chromosomale Inversionen nach Bestrahlung (800 rad) von Mäusen (119). Versuche von HANNAH-ALAVA an Drosophila melanogaster ergaben, daß die spontane Austauschfrequenz des dritten Chromosoms sich nach Bestrahlung der Männchen von 0,0001% auf 0,01-0,31% erhöhte (60).

Bei den Überlebenden der japanischen Atombombenexplosion, die Dosen von mehr als 100 rad erhalten hatten, beobachtet man noch Jahrzehnte später Chromosomenaberrationen (67).

G e n m u t a t i o n e n auch Punktmutationen genannt, sind weder von morphologisch sichtbaren Veränderungen an dem Chromosom begleitet noch selbst mikroskopisch zu sehen. Sie sind daher nur durch ihre Auswirkungen auf die Nachkommenschaft zu erkennen. Nach Strahlenexposition sind sie auch beobachtet worden, wobei eine große Anzahl verschiedener Merkmale des reifen Organismus betroffen war (125, 148).

Hinsichtlich der Abhängigkeit von der S t r a h l e n - d o s i s besteht die begründete Annahme, daß eine akkumulierte Dosis von 30-80 rad auf die menschlichen Gonaden die Rate von Spontanmutationen verdoppelt. Abnorme Chromosomen wurden 30 min. nach Bestrahlung schon bei Patienten gefunden, die nur 0,8 rad aus diagnostischen Gründen erhalten hatten (150).

Bestrahlte man lebende Zellen und bestimmte unmittelbar anschließend die strahlenbedingten Brüche in der DNA, so fand man eine lineare Zunahme sowohl von Einzelstrangbrüchen wie von Doppelstrangbrüchen. Pro 100 rad werden im Genom einer diploiden Säugetierzelle etwa 20 Doppelstrangbrüche und 340 Einzelstrangbrüche erzeugt (67).

Strahleninduzierte Punktmutationen sind proportional zur Dosis und unabhängig von der zeitlichen Dosisverteilung. In diesen Fällen ist also wie bei den sogenannten Summationsgiften für gleiche Wirkung (E) das Produkt aus Dosisleistung ($D^{\cdot}$) und der Zeit (t) konstant. $E = k \times D^{\cdot} \times t$. Diese Untersuchungen wurden an ruhenden Pflanzensamen und Wurmeiern vorgenommen (67). RUSSEL beobachtete aber auch eine Zunahme der Mutationsfrequenz nach Aufteilung der Bestrahlungsdosen bei Spermatogonien von Mäusen (132).
Ein erstes Experiment zeigte, daß die Mutationsfrequenz größer wurde, wenn man eine Strahlenmenge 1000 rad, die über 90 min. verabreicht worden war, aufteilte in 2 Dosen von 500 rad, wobei die zweite Dosis in einem Abstand von 24 Stunden gegeben wurde. Im zweiten Experiment wurde eine Strahlenmenge von 600 rad, die über 90 min. gegeben worden war, in 2 Fraktionen aufgeteilt. Eine 1. Fraktion von 100 rad wurde 24 Stunden später von einer 2. Fraktion von 500 rad gefolgt. Dabei erhöhte sich die Mutationsfrequenz um den Faktor 1,9 (132).

Der gleiche Effekt, nämlich eine Wirkungssteigerung bei Fraktionierung oder Protrahierung der Dosis, wurde verschiedentlich bei den proliferierenden Geweben beobachtet (67).
Häufiger ist die Abnahme der Wirkung einer Strahlendosis mit Verlängerung der Bestrahlungszeit. Diese Beobachtungen gehen zurück auf Untersuchungen der Mutationsrate nach Dosen über 600 rad (86, 91, 129). Eine Erklärung hierfür ist in der Erholungsfähigkeit lebender Objekte gefunden.

SNELL kommt schließlich zur Ansicht, weder der Zeitraum der Bestrahlung noch die momentane Intensität führe zu unterschiedlichen genetischen Auswirkungen. Das Ausmaß des genetischen

Schadens sei das gleiche, ob die Dosis über 10 Jahre hinweg oder auf einmal gegeben würde (148).

Die Gefahr von Erbschäden ist aber auch bestimmt durch den Ablauf der Spermiogenese und die unterschiedliche Strahlensensibilität der einzelnen Keimzellstadien. Die Röntgenstrahlen haben ihren größten Effekt auf die am wenigsten differenzierten Spermatogonien unter relativer Schonung der Spermatiden (107). Der Patient bleibt fruchtbar bis er eine Periode mitmacht, in der die reifen Zellen ausgeschwemmt werden. Obwohl die meisten post-meiotischen Zellen überleben, haben sie höchstwahrscheinlich strahleninduzierte Chromosomenabnormalitäten mit einem hohen Risiko an letalen oder schwerwiegenden nicht-letalen Abnormalitäten des Feten , die sich durch einen Anstieg an spontanen Aborten, Totgeburten oder großen congenitalen Anomalien manifestieren können.
Der Patient macht darauf eine Phase relativer Sterilität oder Substerilität durch, die von 12 Monaten bis zu 3,4 Jahren dauern kann und das Ergebnis der durch Strahlen bedingten Depopulation des strahlensensiblen spermatogenetischen Epithels ist (85). Die frühen Typ A-Spermatogonien scheinen sich nur langsam zu regenerieren. Es sieht so aus, als ob diese Zellen wiederum von ein paar 'trägen' Typ A-Spermatogonien ausgehen, die lange intermitotische Perioden und eine unterschiedliche Strahlensensibilität haben. Mit der langsamen Regeneration dieser Spermatogonien beginnt die Spermatogenese meist von neuem und kehrt oft auf eine Höhe wie vor der Behandlung zurück (107).

Diese Phase trägt höchstwahrscheinlich ein geringeres Risiko an Aborten oder fetalen Abnormalitäten, da:

1. viele primitive Keimzellen, die durch die Strahlen geschädigt wurden, bei ihren Meioseversuchen absterben, und
2. sich viele bestrahlte Zellen im Laufe der Reifung erholen (128).

SEARLE berichtet auch von reduzierter oder Nicht-Vererbung einzelner Aberrationsklassen, die in prä-meiotischen Keimzellen auftraten. Dies sieht er als Grund an für die Tatsache, daß die Zahl an x-chromosomaler oder autosomaler Monosomie nach Bestrahlung nicht erhöht war. Reziproke Translokationen nach Bestrahlung von Spermatogonien verhinderten offensichtlich die Reifung der prä-meiotischen männlichen Keimzellen und riefen so Sterilität hervor (142).

LYON und MEREDITH untersuchten die weiblichen Tiere der F_1-Generation von mit 600 rad bestrahlten männlichen Mäuse auf x-chromosomal verbundene Translokationen und autosomale Aberrationen, die Sterilität bei den männlichen Tieren der F_2-Generation hervorrufen könnten. 46 der 168 weiblichen F_1-Tiere waren semisteril. 26 von diesen 46 hatten Translokationen, die wiederum in der F_2-Generation Semisterilität bei den weiblichen und volle Sterilität bei den männlichen Tieren hervorriefen. 5 von den 46 hatten Translokationen, die semisterile und sterile männliche F_1-Tiere ergaben. Alle Translokationen waren autosomal (90).

CACHEIRO behandelte männliche Mäuse mit Röntgenstrahlen oder mutagenen Chemikalien. In der F_1-Generation zeigten sich unterschiedliche Grade der Fertilität. Die meisten Tiere waren fruchtbar, eine bestimmte Gruppe jedoch, je nach Dosis und Stadium der Spermatogenese verschieden, war unfruchtbar oder "partiell unfruchtbar". Bei histologischen und cytologischen Analysen von Hoden 42 steriler Mäuse, deren Vater-Tiere in der Spermatozoen- oder Spermatiden-Phase mit 200 rad bestrahlt oder verschiedenen mutagenen Chemikalien behandelt worden waren, hatten von den 42 nur 17 einige Spermatiden, neun waren in der Diakinese gestoppt, 13 im Pachytän und bei einem fehlten überhaupt spermatogenetische Zellen. Keiner von diesen zeigte aber Abnormalitäten in der Chromosomenzahl wie Monosomie, Trisomie etc. (26).

Das Spektrum der phänotypischen Erscheinungen, die aus Genmutationen resultieren, reicht von vollständig letal bis hin zu

extrem kleinen Defekten, die nur unter bestimmten Umständen in Erscheinung treten. Die durchschnittliche Erscheinungsrate von 12 dominant vererbten Krankheiten beträgt nach NEEL ungefähr 3×10^{-5}. Bei der Beurteilung strahleninduzierter Mutationen müßte man die vitalen Daten der Nachkommenschaft wie Geschlechtsverteilung, Fehlgeburten, Neugeborenensterblichkeit, die Häufigkeit von Mißbildungen, altersbezogene Sterblichkeitsraten etc. beachten (103).

Diese Untersuchungen sind bis heute nur in Tierexperimenten teilweise durchgeführt worden und wohl auch nur möglich, will man eine ausreichend große Population untersuchen.
Nur so könnte man vielleicht Punktmutationen entdecken, die nicht mit morphologisch nachweisbaren Veränderungen am Chromosom einhergehen und sich nicht unmittelbar am Patienten bemerkbar machen. Rezessive Mutationen brauchen nicht unbedingt mißgebildete Individuen hervorbringen, außer es handele sich um einen homozygoten Fall. Aber wie SNELL berichtet, sind Individuen, die ein geschädigtes rezessives Gen tragen, weniger lebensfähig und anfälliger für verschiedene Krankheiten (148).

BAEV et al. untersuchten die Fertilität, weibliche Fruchtbarkeit und dominante Letalmutationen bei männlichen Ratten, die in Utero bestrahlt wurden. Die Strahlendosis betrug 40 rad über 20 Tage. Die Schwangerschaft wurde durch Cysteamin oder Cystamin gesichert. Von den 20 weiblichen und 24 männlichen Nachkommen zeigten 50% eine absolute Sterilität, andere reduzierte Reproduktionsleistungen und eine erhöhte Frequenz von dominanten Letalmutationen. Es ließ sich aber kein signifikanter Unterschied in der embryonalen Sterblichkeit der F_1-Generation von unbestrahlten oder in utero bestrahlten Ratten aufzeigen. Aber die F_1-Generation von Ratten, die aufgrund der Bestrahlung eine reduzierte Fertilität besaßen, zeigten einen Anstieg von 25% an dominanten Letalfaktoren (4). Dies scheint eine Parallele zwischen dem Ausmaß der Infertilität und der Erbschäden anzudeuten.

Unter Letalfaktoren sind Erbanlagen zu verstehen, die den Tod des Individuums vor Erreichen des fortpflanzungsfähigen Alters bewirken (50). Ein Vergleich zwischen verschiedenen Spezies (Mäuse, Ratten, Hamster und Guinea-Schweinen) bei der Induktion von dominanten Letalfaktoren nach Bestrahlung von postmeiotischen Stadien der Keimzellen zeigte, daß postimplantative Verluste (Aborte nach dem Zeitpunkt der Nidation der befruchteten Eizelle) als erstes Indiz für dominante Letalfaktoren gerechnet werden (9, 55, 113, 143).

In einer zweiten Studie bestrahlte BAEV die Spermatogonien von erwachsenen Ratten mit null, 400 und 600 rad und fetale Ratten mit 200 rad, um Erbschäden auf der Basis von postimplantativen Embryoverlusten zu finden. Es zeigte sich, daß dominante Letalfaktoren signifikant häufiger nach einer Bestrahlungsdosis von 400 und 600 rad auftraten. Nach einer Dosis von 200 rad wurde weder bei fetalen noch bei erwachsenen Ratten ein extremer Anstieg an postimplantativen Verlusten entdeckt (11).

Bei 12000 Mäusen, deren Vater-Tiere einer Strahlendosis von 300 rad ausgesetzt gewesen waren, zeigte sich eine Reduktion der Zahl der Nachkommenschaft (im Entwöhnungsalter) von 3,8% (130). Die Bestrahlung der Vater-Tiere brachte aber keine erhöhte pränatale Sterblichkeit mit sich. Das Kriterium war hierbei der Vergleich des durchschnittlichen Geburtsgewichtes - je höher, desto mehr Nachkommen - der verschiedenen Gruppen von Nachkommen bestrahlter und nicht bestrahlter Vater-Tiere. Dieses etwas unerwartete Ergebnis mag mit der ecessiven Menge an befruchteten Eiern und der begrenzten Zahl am Implantationsorten im Uterus zusammenhängen. So könnten frühe präimplantative Eiverluste als Folge induzierter Mutationen kompensiert werden durch die verminderte Konkurrenz wegen ausreichendem Platz (130).

COX bestrahlte 46 Eber mit einer Gonadeneinzeldosis von 300 rad. Die Zeugung von Nachkommen wurde eine zeitlang verhindert, damit die zur Befruchtung kommenden Spermien in einem prämeiotischen Stadium bestrahlt worden waren. Die Mortalitätsrate war

bei der Nachkommenschaft bestrahlter Schweine höher als bei der Kontrollgruppe. Die Größe bei der Geburt und die pränatale Sterblichkeit waren nicht signifikant verschoben. Der Unterschied war aber bei der perinatalen Sterblichkeit am größten, nach dem 6. Lebenstag aber nicht mehr bedeutend (36). Die Überlebensfähigkeit der Nachkommen bestrahlter Eber ist offenbar in den ersten Lebenstagen herabgesetzt.

Deutlichere Ergebnisse erhielt RUSSELL bei seinen Untersuchungen von Mäusen, deren Vorfahren der Bestrahlung bei einer Atombombenexplosion ausgesetzt gewesen waren. Die 3-Wochen-Überlebensrate war für die Nachkommenschaft von bestrahlten Mäusen wesentlich geringer als die von Kontrollgruppen. Darüberhinaus wurden bei den Nachkommen der bestrahlten Mäuse eine bemerkbare Verkürzung der Lebenszeit festgestellt. Die durchschnittliche Strahlendosis der Väter betrug weniger als ein Sechstel der 30 Tage-Median-Letal-Dosis, gemessen bei anderen Tieren der gleichen Abstammung (131). (Die 30 Tage-Median-Letal-Dosis ist diejenige Strahlenmenge, bei der innerhalb von 30 Tagen die Hälfte der bestrahlten Objekte sterben.) Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnisse müssen insofern gemacht werden, als bei diesen Versuchen Neutronenstrahlen verwandt wurden, während die gamma- und Röntgenstrahlen weniger biologisch aktiv sind. Auch wurde die Nachkommenschaft von Spermien gezeugt, deren Vorstufen zum Zeitpunkt der Bestrahlung im strahlenempfindlichsten Stadium waren. Trotz dieser Einschränkungen und der Schwierigkeit der Übertragung von Tierexperimenten auf menschliche Verhältnisse glaubt der Autor, auch beim Menschen mit einer Lebenszeitverkürzung der Nachkommenschaft bestrahlter Personen rechnen zu müssen. Diese beträgt ungefähr 10-100 % der Lebensverkürzung der bestrahlten Person selber (131). Unterschiede in der Entwicklungsfähigkeit bei Nachkommen von bestrahlten Mäusen beobachtet auch HERTWIG (64).

EHLING bestrahlte 192 Mäuse mit 600 rad (80 rad/min.). Die 146 direkten Nachkommen und die folgenden Generationen von insgesamt 448 Mäusen wurde von Gameten gezeugt, die in der

postspermatogonialen Phase bestrahlt worden waren. Eine Kontrollgruppe brachte 90 Mäuse in der F_1-Generation und eine Nachkommenschaft von 523 Mäusen hervor. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung waren im Hinblick auf unsere Arbeit:

1. Die Zahl der Individuen mit multiplen skeletalen Abnormalitäten in der ersten Generation war hoch. Dies trifft zumindest für die Keimzellen zu, die in postspermatogonialen Stadien bestrahlt worden waren.

2. Diese strahleninduzierten Erbschäden des Skeletts zeigten einen unterschiedlichen Schädigungsgrad (40).

Um Auswirkungen unterschiedlicher Dosisverteilungen feststellen zu können, bestrahlte EHLING in einem weiteren Versuch 101 männliche Mäuse, die in drei Gruppen aufgeteilt wurden. Die erste Gruppe erhielt 600 rad in einer ersten Dosis von 100 rad und einer zweiten Dosis 24 Stunden später von 500 rad. Sie hatten 83 Nachkommen in der F_1-Generation und 277 weitere. Von diesen zeigten 5 vermutlich dominante Mutationen. Diese waren charakterisiert durch multiple Skelettabnormalitäten, von denen einige recht schwer waren.
In der zweiten Gruppe wurden die Mäuse mit 2 x 500 rad in einem Abstand von 10 Wochen bestrahlt. Sie hatten zwar nur 43 F_1-Tiere und 131 Nachkommen, aber nur 2 vermutlich dominante Mutationen.
Die Kontrollgruppe zeugte 80 F_1-Tiere und 413 Nachkommen und brachte auch eine Maus mit vermutlich dominanten Mutationen hervor.
Frühere Experimente hatten 7 vermutliche Mutationen von 408 Nachkommen bestrahlter Mäuse gegenüber 1 Mutation von 1540 Nachkommen der Kontrollgruppe ergeben (41).

5.2. NACH ANWENDUNG VON ZYTOSTATIKA

Bei zytostatisch behandelten Organismen hat man mit der Entstehung von gröberen chromosomalen Veränderungen bis zu den nur einen Genlokus betreffenden Punktmutationen in ihren Keimzellen zu rechnen (88). Die Häufigkeit der durch zytostatische Stoffe wie Urethan, Stickstoff-Lost und seine Derivate sowie TEM ausgelösten Mutationen entspricht bei einem Vergleich mit der genetischen Röntgenstrahlenwirkung Keimzellenbestrahlungen bis zu 600 rad und mehr, d.h., daß bis zu einem Fünftel aller Keimzellen erblich geschädigt sein kann (89). Allgemeine Regeln über die mutagene Wirkung von Zytostatika gibt es nicht. Die Phasenspezifität der mutagenen Wirkung ist in der Regel noch viel ausgeprägter als bei ionisierenden Strahlen. Außerdem weichen die einzelnen Gruppen von Mutagenen bezüglich des Stadiums der Keimzellenentwicklung, in welchem sie besonders aktiv sind, wie auch bezüglich der ausgelösten Mutationen erheblich voneinander ab. Aber es gibt offenbar Stadien der Keimzellentwicklung, die gegenüber fast allen mutagenen Noxen empfindlich sind. Dazu gehören die postmeiotischen Stadien der Spermatogenese (51).

FAHMY und FAHMY untersuchten den Aspekt der Phasenspezifität bei Tetramin (TEM), Senfgas und einigen anderen alkylierenden Substanzen. Sie stellten fest, daß diese Substanzen sich in ihrer Wirkung auf die männlichen Keimzellen einander gleichen. Alle diese Mutagene wirkten auf die Spermatogenese. Unterschiede ließen sich insoweit beobachten, als frühe Spermatogonien am wenigsten betroffen waren. Empfindlicher als diese reagierten reife Spermatozoen. Eine sehr starke Empfindlichkeit ließ sich bei intermediären Stadien wie Spermatiden, Spermatozyten und späten Spermatogonien feststellen (43).

Diese Aussagen werden nach Untersuchungen mit Trenimon (125 mg/kg) an männlichen Mäusen bestätigt (123).
Die Mutationsrate war, gemessen an dominanten Letalfaktoren, bei reifen Spermien und späten Spermatiden am höchsten.

Die Mutationsrate lag bei den Spermatozyten wesentlich niedriger, erreichte bei späten Spermatogonien noch einen kleinen Gipfel, um dann gegen Null abzufallen. Cytoxan hatte einen ähnlichen Kurvenverlauf, aber eine geringere Wirkung auf die reifen Spermien und Spermatiden (123).

Untersuchungen an Drosophila melanogaster mit Senfgas zeigten, daß die Prozentzahl der Letalmutationen bei X-Chromosomen gegenüber der Rate der Kontrollgruppe erhöht war.
LÜRS setzte Drosophila melanogaster eine Nährlösung vor, die 0,0023% Triäthylenmelamin (TEM) enthielt. Die Kontaktzeit betrug 6 Stunden, in denen nur minimale Stoffmengen aufgenommen werden können. Die Mutationsrate betrug daraufhin in den Keimzellen 17%. In diesem Wert sind aber lediglich die rezessiv geschlechtsgebundenen letalen Mutationen enthalten. Man kann daher sagen, daß jedes 5. Spermium eine Erbschädigung im X-Chromosom aufweist. Nimmt man die hier nicht untersuchten Autosomen dazu, die ungefähr das vierfache der Länge des X-Chromosoms ausmachen, so ergibt sich, - da die Mutabilität eines Chromosoms etwa proportional der Länge ist - daß praktisch jedes Spermium eines behandelten Individuums eine nachweisbare Erbschädigung aufweist (88).

RODERICK und HAWES ließen mutagene Substanzen (Ethylmetane-Sulfonat, EMS; Triethylenmelamin, TEM; Flupromazin, FP; Triflupromazin) und Röntgenstrahlen auf Ejakulat und Spermatiden von Mäusen einwirken. Dabei beobachteten sie 19 chromosomale Inversionen, die auf die nachfolgenden Generationen weiter vererbt wurden. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Mutagenen ergab sich folgendes Bild. (i.p. = intraperitoneal)

EMS	1	Inversion	von	43	Tieren	bei 300,00 mg/kg oral
TEM	3	"	"	83	"	" 0,20 mg/kg i.p.
FP	0	"		36	"	" 40,00 mg/kg i.p.
TFP	0	"	"	44	"	" 75,00 mg/kg i.p.
Röntgen						
Total	19	"	"	1959	"	(119)

Wenn männliche Mäuse mit mutagenen Chemikalien behandelt wurden, zeigte ihre F_1-Generation unterschiedliche Fertilität. Die meisten Tiere sind fruchtbar, eine bestimmte Gruppe ist aber, je nach Dosis und Spermatogenesestadium verschieden, unfruchtbar oder "partiell unfruchtbar". Relativ hohe Frequenzen von Sterilität treten bei direkten Nachkommen von Vater-Tieren auf, die in postspermatogonialen Stadien mit mutagenen Chemikalien wie z.B. Triäthylenamin (TEM) (30) oder Äthyl-Methansulfat (EMS) (31) behandelt wurden. Bei verschiedenen Experimenten dieser Forscher variiert die Häufigkeit von F_1-Sterilen im Vergleich zur Anzahl der "partiell Sterilen" von 50% bis zu 100%. Es gibt Anzeichen dafür, daß der Grund für die partielle Sterilität oder für vollkommene Sterilität im Auftreten von Translokationen zu suchen ist (31, 90).

CACHEIRO untersuchte die 42 direkten Nachkommen von Vater-Tieren, die in der Spermatozoen- und Spermatiden-Phase mit 250 mg/kg EMS allein oder vorher mit butyliertem Hydroxytoluen (BHT) oder nur mit 200 rad Röntgenstrahlen behandelt worden waren. Von den 42 direkten männlichen Nachkommen zeigte keiner Abnormalitäten in der Chromosomenzahl wie Monosomie, Trisomie etc. (26).

RÖHRBORN und VOGEL untersuchten Mutationen bei Säugern nach Einwirkung von Chemikalien mit Hilfe der Methode dominanter Letalfaktoren. Dabei fanden sie, daß TRENIMON in Dosen, die denen bei Menschen entsprechen, in den Keimzellen männlicher Mäuse dominante Letalmutationen auslöste. Sie beobachteten außerdem eine Erhöhung der postimplantiven Eiverluste. Diese Wirkung der Mutagene war auf die Schädigung postmeiotischer Keimzellstadien (Spermien, späte, mittlere und frühe Spermatiden) zurückzuführen und auf diese Stadien beschränkt. Für ENDOXAN fanden sie ebenso eine erhöhte Rate an dominanten Letalmutationen in den Keimzellen männlicher Mäuse. Im Vergleich zu Trenimon hatte Endoxan aber eine erhebliche und signifikante mutagene Wirkung auch in prämeiotischen Spermatogenesestadien. Diese Beobachtung ist für die 'Langzeitwirkung' besonders wichtig.

TRYPAFLAVIN und HEXAMETHYLENTETRAMIN lösten ebenso dominante Letalmutationen in den Keimzellen aus, das letzte Mutagen aber nur in sehr hohen Dosen (38).

Vergleichende Studien zwischen einer Auswahl mono- und polifunktionaler alkylierender Substanzen, sowie Folsäureantagonisten und einem Acridinderivat ergaben sich Anzeichen dafür, daß polifunktionale alkylierende Substanzen dominante Letalmutationen in größerem Ausmaß produzieren, wohingegen monofunktionale alkylierende Substanzen mehr mutagene Aktivität auf molekularer Ebene entfalten (116).

Die mutagene Wirkung von Endoxan konnte außer in pflanzlichen Experimenten von MICHAELIS und RIEGER auch von RÖHRBORN durch Mutationsexperimente an Drosophila melanogaster nachgewiesen werden (121). RÖHRBORN verfütterte eine 2×10^{2} molare Endoxan-Zuckerwasser-Lösung an Taufliegenmännchen.
Bei den mit Endoxan behandelten Tieren ergab sich gegenüber Kontrolltieren eine deutliche Häufung der rezessiv geschlechtsgebundenen Letalmutationen, die aber nur die ersten vier Spermatogenesestadien betrafen. Spermatogonien zeigten keine rezessiven Letalmutationen. Außerdem zeigten die Befunde, daß reife Spermatozoen wesentlich weniger empfindlich gegenüber der mutagenen Wirkung von Endoxan waren als die anderen postmeiotischen und meiotischen Spermatogenesetypen (121).

BRITTINGER testete ebenfalls die mutagene Wirkung von Endoxan bei Mäusen. Er injizierte Mäusen intraperitoneal Dosen von 420 mg und 210 mg/kg unmittelbar vor der Paarung. Die hohe Dosis führte zur Sterilität und zum Absterben der Männchen innerhalb der nächsten 14 Tage. Die kleinere Menge induzierte dominante Letalmutationen, indiziert durch einen Anstieg an prä- und postimplantativen Verlusten.
Die postmeiotischen Zellen schienen gegenüber den prämeiotischen Zellen sensibler zu sein (24).
Untersuchungen von ANGEL wurden hiermit widerlegt, der aufgrund seiner Befunde zu dem Ergebnis kam: "Mutagene Effekte löste das Präparat bei der Weiterverfolgung der Nachkommen der behandelten Versuchstiere bis zu den F_3-Generationen nicht aus."

Der Autor war sich aber bewußt, daß die Untersuchung von nur 3 Generationen nicht ausreicht, um einen mutagenen Effekt auszuschließen (3).

BOTTA et al. untersuchten ebenfalls den Einfluß von Endoxan auf die Fertilität und die Nachkommenschaft von Ratten. Die durchschnittliche Anzahl der gezeugten Nachkommen pro Ratte verminderte sich in der behandelten Gruppe gegenüber einer Kontrollgruppe. Ein Anhalt für eine mutagene Aktivität des Endoxans fand sich nicht. Aber auch sie untersuchten nur 3 Generationen von Ratten (20). An dieser Stelle möchte ich eine Tabelle von GEBHART bringen, in der auf einen Blick über die mutagene Wirkung der verschiedenen Alkylantien Auskunft gegeben wird.

Tab. 3
Die mutagene Wirkung von Alkylantien
(nach GEBHART, 53)

Name	Chrom.aberr. vivo b. Menschen	Chrom.aberr. vitro b. Menschen	Chrom.aberr. Testorganism.	Mutagene Wirkung b. anderen Testorg.
N-Lost	+	+	+	+
Mitomen	n.b.	n.b.	+	+
Endoxan	+	+	+	+
Alkeran	n.b.	n.b.	n.b.	+
Leukeran	n.b.	+	+	n.b.
Äthylenimen	+	n.b.	+	+
Thiotepa	+	n.b.	+	+
TEM	+	+	+	+
Trenimon	+	+	+	+
Myleran	+	+	+	+

+ = nachgewiesen n.b. = nicht bekannt

Diese Ergebnisse werden größtenteils von BARTHELMESS bestätigt. Im Gegensatz zu GEBHART gibt er aber keine mutagene Wirkung bei in vivo Applikation von Leukeran beim Menschen an und führt für Endoxan auch Quellen an, die keine mutagene Wirkung beim Menschen angeben (12).

SCHLEIERMACHER berichtet, daß bei Säugern nach Behandlung mit 200 und 500 mg/kg Methotrexat verschiedene Chromosomenänderungen wie terminale Deletion, einige Chromatidfragmente und reziproke Translokationen beobachtet worden seien. Die terminalen Deletionen und einige der reziprokalen Translokationen schienen auf folgende Zellgenerationen übertragbar zu sein.
Die Erscheinungszeit dieser Aberrationen zeigte, daß die geschädigten Spermatogonien vornehmlich Typ A-Spermatogonien waren. Dies zeigt ein möglicherweise weitgehendes Persistieren der durch Methotrexat induzierten Mutationen an, die sich womöglich während der Regeneration des Keimepithels 'vermehrten' (135).

Unter einem anderen Antimetaboliten, dem Azathioprin, wurden bei Männern, die wegen einer erfolgreichen Nierentransplantation einer langandauernden Immunsuppression mit Azathioprin und Corticosteroiden ausgesetzt waren, normale Samenanalysen und Hodenbiopsien gefunden (111).

Einen Anhalt für einen eventuell mutagenen Effekt des Azathioprins ergeben Berichten von JENSEN und SØBORG, die bei 5 Frauen, die mit Azathioprin behandelt wurden, 12 und 24 Tage nach der Behandlung Knochenmarkspunktate entnahmen. Sie fanden bei 2 Frauen einen signifikanten Anstieg an Zellen mit strukturellen Abnormalitäten. Diese bestanden meist aus Chromatid- oder Chromosomenbrüchen. Ebenso wurden einige abnormale Chromosomenformen wie z.B. Ringchromosomen, beobachtet (72).

ROSENKRANTZ et al. konnten die These, daß fetale Abnormalien auch durch die Wirkung von Imuran auf die Spermien verursacht werden könne, nicht unterstützen. Sie injizierten 10 Mäusen intraperitoneal Azathioprin (Gesamtdosis 380 mg/kg). 5 Nachkommen wurden bis zur Geschlechtsreife beoabachtet, wobei alle normal erschienen. Die anderen 78 wurden als 'Babies' unter-

sucht, wobei aber keine skeletalen Abnormalitäten gefunden wurden (126).

SHEIL et al. berichten ebenfalls von gesunden Nachkommen nach Azathioprin. 3 mit dem Medikament behandelte Hunde zeugten mit normalen Weibchen je 1 normale Nachkommenschaft (42).

Daß man von diesen beiden Experimenten noch keine Unschädlichkeit des Azathioprins ableiten kann, ist wohl einsichtig; dazu ist die Zahl der Nachkommenschaft zu klein und die Versuchsanordnung nicht umfassend genug. Als Hinweise für eine bestimmte Richtung mögen sie aber gültig sein.

Chromatidbrüche wurden in menschlichen Zellen durch Actinomycin D hervorgerufen (108). Menschliche Leukozyten, fibroblastenähnliche Zellen und Hela S-3 Zellen wurden eine Stunde lang unterschiedlichen Konzentrationen (0-1 µg/ml) von Actinomycin D ausgesetzt. Die ausgelösten Chromatidbrüche stiegen linear mit der Dosis an. Es wurden viele Translokationen gefunden (108).

FRACCARO et al. setzten Zellkulturen eines menschlichen Embryos verschiedenen Konzentrationen von Actinomycin D (60,1 - 0,001 µg/ml) über unterschiedliche Zeiten (30 min. - 18 h) aus. Neben einer zunehmenden Reduktion der Größe und der Zahl der Nukleoli wurden bei Kulturen, die länger als 2 Stunden mit einer 1 µg/ml starken Lösung Kontakt hatten, in der Metaphase Chromosomenbrüche entdeckt (47).

6. LITERATURBERICHT ÜBER KINDER, DEREN VÄTER IONISIERENDEN STRAHLEN AUSGESETZT WAREN UND/ODER MIT ZYTOSTATIKA BEHANDELT WURDEN

6.1. IONISIERENDE STRAHLEN

Die Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki haben ergeben, daß ein schädigender Einfluß von ionisierenden Strahlen nachweisbar ist. Nach Aussage von NEEL habe sich aber kein scharf umrissener genetischer Defekt feststellen lassen (103). Insbesondere Mißbildungen und Totgeburten waren bei den Kindern der vor der Konzeption (also nicht in der Gravidität!) bestrahlten Mütter und Väter nicht vermehrt zu beobachten (50, S. 76). Das spricht aber nur dafür, daß die Ursachen von Erbschäden oft komplex sind. Rezessive Mutationen würden in der ersten Generation, die bisher allein untersucht wurde, auch noch nicht erkennbar. Es zeigte sich jedoch eine Änderung des Geschlechtsverhältnisses der Kinder der bestrahlten Personen in der erwarteten Richtung (Zahl der Töchter vermindert). Eine solche Verschiebung ist zu erwarten, wenn man an das Auftreten von Letalfaktoren auf dem X-Chromosom durch Mutationen denkt.

Bei vermehrtem Auftreten von X-chromosomalen Letalfaktoren nur in den Samenzellen werden die Söhne natürlich nicht beeinflußt, sie erhalten ja kein X-Chromosom vom Vater. (Die Chance, daß auf dem sehr viel kleineren Y-Chromosom Letalfaktoren auftreten, scheint von vornherein sehr viel geringer. Tatsächlich sind derartige Mutationen auch gar nicht bekannt (50, S. 76). Bei Töchtern werden sich die X-chromosomalen rezessiven Letalfaktoren wiederum nicht auswirken, da sie durch das gesunde Allel von der Mutter überdeckt werden. Dominante Letalfaktoren werden aber in jedem Fall zum Absterben der Zygoten führen, d.h. bei gleichbleibender Zahl von Söhnen wird insgesamt die Zahl der Töchter durch Übersterblichkeit weiblicher Früchte vermindert (50, S. 77).

HEMPELMANN et al. berichten von 10 Männern, die von einem Strahlenunfall in Los Alamos (USA) betroffen waren. Einer der Überlebenden, 34 Jahre alt, erhielt eine geschätzte Gesamtkörperstrahlendosis von 390 rad an 80 kv Röntgenstrahlen und 26,4 rad an Gammastrahlen. 37 Tage nach dem Unfall hatte er eine Spermienzahl von 5 Mill./ml, nach 80 Tagen von 1,5 Mill./ml und nach 7 Monaten war er infertil. Fünfzig Monate nach dem Strahlenunfall hatte er aber schon wieder bei zwei Sperma-Untersuchungen eine Spermienzahl von 10 bzw. 16 Mill./ml (63).

OAKES und LUSHBAUGH haben diesen Patienten weiter beobachtet und berichten, daß er vier Jahre nach dem Unfall ein gesundes männliches Kind gezeugt habe (106).

HEMPELMANN et al. führen noch zwei weitere Überlebende des Strahlenunfalls auf. Ein 29 Jahre alter Mann erhielt eine Röntgendosis von 31 rad an weichen Röntgenstrahlen und 1 rad an Gammastrahlen. Der Patient war verheiratet und hatte zwei Kinder. 1,5 bzw. 2,5 Jahre nach dem Strahlenunfall zeugte er noch zwei gesunde Kinder.
Ein 23 Jahre alter Mann erhielt 55 rad an weichen und 4,37 rad an Gammastrahlen. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen - 3,5 Jahre nach dem Unfall - war seine Frau schwanger (63).

McLEOD et al. untersuchten acht Männer, die von einem Strahlenunfall in Oak Ridge (USA) am 16.6.58 betroffen waren. In verschiedenen Graden waren diese Männer einer ungefähr zu 90% mit Uranium^{235} angereicherten Lösung ausgesetzt gewesen. Nur ein einziger 28-jähriger Mann mit einer Strahlenbelastung von nur 22,8 rad, der sechs Wochen nach dem Strahlenunfall heiratete, zeugte 6 Monate nach dem Unfall ein Kind, welches auch bis zu einem Alter von 2,5 Jahren keine besonderen Auffälligkeiten zeigte. Das Spermiogramm des Mannes ergab 3,5 Jahre nach dem Unfall folgende Werte: Ejakulatvolumen 1,4 ccm; Spermienzahl 121 Mill./ccm; Zahl insgesamt 169 Mill.; 90% der Spermien waren - qualitativ schlecht - beweglich. Die Spermienmorphologie war normal (85).

In den letzten Jahren wurden vermehrt auch die Einflüsse der Strahlentherapie auf die Nachkommenschaft untersucht. ASBJORNSEN et al. untersuchten Patienten, die wegen eines malignen Lymphoms bestrahlt worden waren. Die Fertilität wurde untersucht aufgrund von Spermiogrammen, Hormonuntersuchungen und der Konzeption bei 9 Patienten. Die Behandlung bestand in der Bestrahlung eines auf dem Kopf stehenden 'Y'-Feldes, welches die inguinalen Regionen und bei 8 Patienten auch zusätzlich ein mantelförmiges Strahlenfeld umfaßte. Durchgeführt wurde die Bestrahlung mit Co^{60} oder einem Megavolt Linear Beschleuniger. Die Felddosis betrug 3800-4000 rad. Die Strahlenbelastung des Hodens wurde mit 300 -500 rad angegeben. Eine schwere Oligozoospermie oder Azoospermie wurde mit einer Ausnahme bei allen Patienten gefunden. Die FSH-Level waren erhöht. Testosteron und LH lagen in normalen Bereichen. Nur 2 Patienten hatten subnormale Testosteron-Werte. 7 dieser Patienten waren mit Frauen im gebärfähigen Alter verheiratet und in drei Fällen wurde die Ehefrau schwanger und gebar ein gesundes Kind. Das Zeitintervall zwischen Behandlungsende und Konzeption betrug 18, 40 und 57 Monate. Bei einer Untersuchung 2 bzw. 4 Monate nach der Konzeption zeigten zwei der Patienten eine schwere Oligozoospermie. Nach Ansicht der Autoren wird somit möglicherweise die Fertilität aufgrund von Spermiogrammen und Hormonbestimmungen nach dieser Art der Behandlung unterschätzt (5).

Uber die Nachkommenschaft von behandelten Hodentumorpatienten berichteten mehrere Autoren. AMELAR et al. untersuchten 7 Männer, die einseitiger radikaler Orchiektomie und postoperativer Strahlentherapie unterworfen waren. Von den 7 Männern hatten 6 ein Seminom und einer ein Teratokarzinom. Die Strahlendosis bestand bei Seminompatienten ohne Metastasen in 3000 rad innerhalb von 19 - 25 Tagen, bei anderen histologischen Typen oder bei Metastasierung bis zu 5500 rad innerhalb von 33 - 52 Tagen. Es wurde ein anteriores und ein posteriores Feld bestrahlt, welches paravertebral mindestens bis zum Ansatz der Nierenarterie reichte. Die Hoden waren während der Bestrah-

lung durch Blei geschützt. Die Autoren geben an, daß die Strahlendosis für den Resthoden mindestens 2% der Oberflächendosis des Becken-Bestrahlungsfeldes betrug.
Patient Nr. 1, 30 Jahre alt, der wegen eines Seminoms nach der Semikastration 2500 rad erhalten hatte, zeugte 3 und 6 Jahre nach der Behandlung zwei gesunde Kinder.
Patient Nr. 2, 32 Jahre alt, wegen eines Teratokarzinoms mit 4500 rad behandelt, zeugte 6 Jahre nach der Behandlung eine gesunde Tochter.
Patient Nr. 3, 27 Jahre alt, wurde wegen eines Seminoms mit 2000 rad behandelt und zeugte 4 Jahre nach der Behandlung eine normale Tochter.
Die anderen Patienten wollten oder konnten keine Kinder mehr zeugen (2).

THOMAS et al. haben in ihrem Patientenkollektiv auch einen Mann, der nach Strahlentherapie noch ein gesundes Kind zeugte. Die Bestrahlung wurde mit einem 250 kv Linearbeschleuniger durchgeführt, wobei die Patienten 3000-4000 rad über 4 Wochen erhielten. Der Resthoden war während der Behandlung mit einem 3 mm starken Bleischutz versehen. Das Kind wurde kurz nach Ende der Strahlentherapie gezeugt und zeigte keine Abnormalitäten (153).

GREINER und MEYER befragten und untersuchten 62 Patienten, die wegen eines Hodentumors semikastriert und anschließend bestrahlt worden waren. Je nach Bestrahlungsfeld teilten sie die Patienten in verschiedene Gruppen ein. Die Zieldosen waren bei allen, außer einer Gruppe, zwischen 4000-6000 rad. Während der Bestrahlung war der Resthoden sorgfältig mit einem Bleischutz versehen worden. Von der Paiientengruppe, die einseitig iliaco-inguino-femoral bestrahlt worden war, hatten 18 Väter vor der Behandlung insgesamt 44 Kinder gezeugt. Nach der Behandlung wurden von 4 Vätern noch insgesamt 6 Kinder gezeugt. Vor der Behandlung hatten 3 Väter, die auf einem Hodenfeld und einseitig iliaco-inguinal bestrahlt wurden, 4 Kinder gezeugt. Nach der Behandlung hatte nur 1 Vater 1 Kind. In einer Sondergruppe wurden Patienten aufgeführt, bei denen die Behandlung vorzeitig

abgebrochen worden war und die Herddosen von unter 2000 rad erhalten hatten. Aus dieser Gruppe hatten 2 Väter vor der Behandlung 2 Kinder und 1 Vater nach der Behandlung noch 2 Kinder. Alle Kinder seien gesund berichten die Autoren. Eine Zunahme der Fehlgeburtenrate fand sich nicht (58, 97).

SANDEMANN berichtet über insgesamt 56 männliche Patienten, die nach einer Therapie wegen eines Hodentumors entweder Kinder gezeugt hatten oder von denen Spermiogramme vorlagen. Die Patienten waren zwischen 17 und 56 Jahren alt, im Mittel zwischen 20 - 40 Jahren. 16 Patienten wurden nach der Semikastration mit 3000-4000 rad in 18 - 35 Sitzungen über 4 - 7 Wochen bestrahlt. Neben dem oberen Abdomen wurden auch die Inguinallymphknoten bestrahlt. Obwohl die Hoden in den meisten Fällen mit 0,25 cm dickem Blei abgedeckt gewesen waren, soll die Gonadendosis (berechnet nach dem Abstand vom Bestrahlungsfeld) mehr als 70 rad betragen haben. Die übrigen 40 Patienten wurden mit 2600 - 4000 rad verteilt über größere Abschnitte des Abdomens behandelt. Daneben wurden noch paraortale und inguinale Felder bestrahlt. Die Gonaden waren auch in dieser Gruppe in den meisten Fällen geschützt gewesen. Die errechneten Strahlendosen wichen bei Überprüfungen mit Hilfe von Dosimetern nur um 25% von den tatsächlichen Dosen ab.
Von insgesamt 18 Patienten sind Schwangerschaften nach der Bestrahlung bekannt. Bei einem bestand aber Zweifel an der Vaterschaft. Sieben Patienten hatten eine Tochter, fünf Patienten hatten sieben Söhne und drei hatten Kinder beiderlei Geschlechts (genaue Aufschlüsselung vgl. Tabelle 4) (133).

Tab. 4

Gonadendosis und Vaterschaft nach Röntgenbestrahlung

(SANDEMANN, 133)

Durchschnittliche Gonadendosis in rad	Zahl der Patienten	Söhne	Töchter
0 - 49	3	0	3
50 - 99	4*	2	2
100 - 199	3*	2	2
200 - 299	4	5+	3
300 + mehr	1	2	1
Insgesamt	15	11+	11

Bei zwei Patienten, die hier nicht aufgeführt sind, und bei einem Patienten aus der Tabelle besteht eine weitere Schwangerschaft.

* Ein Patient berichtet auch von einer Fehlgeburt
+ Eine Totgeburt

Ein intrauteriner Fruchttod wurde von 3 Foeten gemeldet, von denen einer den Termin erreichte. Aber es sind nicht ausreichend Informationen vorhanden, um mit Sicherheit sagen zu können, daß dies die einzigen Aborte sind. Der Autor stellte ein einheitliches 'Loch' für Konzeptionen zwischen dem 4. und dem 15. Monat nach Behandlung fest. Er berichtet, daß einige der Kinder von Samen gezeugt sein müssen, die sich schon in einem reifen Stadium befand.

Obwohl RUSSELL und SAYLORS (132a) in einer Studie berichten, daß bei der Nachkommenschaft von bestrahlten reifen Mäusespermien die Zahl der dominanten Letalfaktoren erhöht war, ließ sich bei den Kindern der von SANDEMANN betreuten Patienten

kein solcher Effekt nachweisen. Da aber einmal die Strahlendosis bei den bestrahlten Patienten wesentlich geringer (40-143 rad verglichen mit 600 rad) war als im Tierexperiment und die Zahl der untersuchten Fälle wohl zu gering ist, wollte SANDEMANN keine endgültigen Schlüsse daraus ziehen. Das gleiche gilt für die Geschlechtsverteilung. Die Anzahl der untersuchten Fälle ist auch hier noch zu klein, aber es war auffallend, daß vier der fünf Kinder, die von bestrahlten reifen Spermien gezeugt wurden, Mädchen waren, was eigentlich nicht den Erwartungen entspricht (133).

BRACKEN und JOHNSON befragten Patienten, die wegen einer malignen Hodenerkrankung mit einer Lymphadenektomie und/oder ionisierenden Strahlen behandelt worden waren, nach ihrem Sexualleben und nach eventueller Nachkommenschaft. 29 Seminompatienten, die nur semikastriert und mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren, berichteten über nur geringe Störungen des Sexuallebens. Zwei von drei Patienten, die nach der Therapie ein Kind wollten, konnten ein Kind zeugen. 42 von 50 Patienten, die wegen eines nicht-seminomatösen Tumors chirurgisch behandelt worden waren, hatten einen bemerkenswerten Verlust des Samenvolumens. Von 12 Patienten, die sich nach der Therapie ein Kind wünschten, konnten 7 ein Kind zeugen. Die Schwangerschaften verliefen unkompliziert und Mißbildungen wurden nicht bekannt. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tab. 5

Anzahl der Kinder von Hodentumorpatienten vor und nach der Therapie (21)

Tumorart	vor der Therapie		nach der Therapie	
	Anzahl der Männer	Kinder	Anzahl der Männer	Kinder
Seminom	24	70	2	2
Nicht-Seminom	nicht bekannt	46	I. 4	4
			II. 1	1
			III. 2	2

I. = bilaterale Lymphadenektomie Stage I
II. = " " und Röntgentherapie Stage II
III. = nur unilaterale Lymphadenektomie

ORECKLIN et al. befragten 77 Männer, die wegen eines Hodentumors mit Semikastration, retroperitonealer Lymphadenektomie und Röntgenstrahlen oder nur mit Semikastration und Röntgenstrahlen behandelt worden waren. Von den 77 Männern waren 37 nur bestrahlt, 21 retroperitoneal lymphadenektomiert und 19 sowohl lymphadenektomiert als auch bestrahlt worden. Das Lebensalter der Patienten lag zwischen 16 und 60 Jahren, im Durchschnitt bei 33. Die Befragungen waren 1 - 20 Jahre nach der Behandlung erfolgt.
Die Bestrahlung wurde entweder mit einem 6 megavolt Linear-Beschleuniger oder mit Co^{60} durchgeführt, wobei parallele anterior-posteriore Felder bestrahlt wurden. Bei Seminompatienten ohne Metastasierung wurden die paraortale und die ipsilaterale Inguinalregion bestrahlt. Bei nicht-seminomatösen Tumoren und bei Metastasierung wurden außerdem noch das Mediastinum oder beide supraclavikulären Seiten mitbestrahlt. Die Strahlendosis betrug für die supradiaphragmale Region 3000 - 3500 rad und 3500 - 4500 für das Abdomen und das Becken.

Bei allen Patienten wurde der kontralaterale Hoden weder behandelt noch während der Bestrahlung geschützt.
52 Patienten hatten vor der Behandlung Kinderwunsch, der in 42 Fällen (81%) erfüllt wurde. Die Erfüllung des Kinderwunsches war nach der Therapie nur noch bei 18 von 28 Patienten möglich (65%). Von diesen 18 Patienten waren 16 bestrahlt und nur 2 nicht bestrahlt worden. Vor der Therapie sind 4 Fehlgeburten von den Ehefrauen der 52 Männer bekannt gewesen, während nach der Therapie 6 spontane Aborte berichtet wurden. Daten über den Zeitraum zwischen Behandlungsende und Fehlgeburt waren nicht zu erhalten. Es trat keine Fehlgeburt auf. Nur ein mißgebildetes Kind wurde gezeugt. Dieses Kind leidet an Mongolismus. Die Eltern stammen aus der Gruppe der bestrahlten Patienten und waren schon älter (35 - 40 J.). Die genaue Zahl der Kinder der behandelten Hodentumorpatienten wurde in der Arbeit nicht angegeben. Aus der Kasuistik geht aber hervor, daß es mindestens 19 Kinder sind (107).

In einer anderen Arbeit beschreiben SMITHERS et al. 74 Männer, die wegen eines malignen Hodentumors mit unilateraler Orchiektomie und Radiotherapie behandelt wurden. Von den 74 Männern hatten 49 ein Seminom und 25 ein Teratom. Insgesamt wurden von 34 dieser Männer 52 Kinder gezeugt. Alle Kinder erschienen normal. 27 Kinder wurden von Patienten mit Seminomen und 25 Kinder von solchen mit Teratomen gezeugt. Nach Altersstufen aufgeschlüsselt ergab sich folgendes Bild:
Alter unter 25 Jahren: (n=8)
5 Patienten hatten 8 Kinder nach der Behandlung und kein Kind vor der Behandlung, einer hatte einen normalen Foeten gezeugt, was bei einem medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch festgestellt wurde; einer hatte 2 Kinder vorher, aber 6 Jahre später einen Tumor im Resthoden; einer war fertil bis kurz vor der Diagnosestellung, über die Fertilität nach der Behandlung liegen keine Berichte vor.
Alter 26-30 Jahre: (n=24)
19 Patienten hatten 32 Kinder nach der Behandlung, 4 von diesen hatten schon 5 Kinder vor Tumorbeginn; einer hatte eine Fehl-

geburt nach der Behandlung und kein Kind vorher; 3 Patienten hatten 3,2 bzw. 2 Kinder vor der Behandlung; es liegt kein Bericht vor, ob nach der Behandlung freiwillig keine Kinder mehr gezeugt wurden; ein Paar war vor und nach der Behandlung erfolglos.

Alter 31-35 Jahre: (n=11)

7 Patienten hatten 8 Kinder nach der Behandlung, 3 hatten 3,2 bzw. 1 Kind vor der Behandlung; 3 hatten vor dem Tumor 3,2 bzw. 2 Kinder, ohne daß man jetzt weiß, ob die Kinderlosigkeit nach der Behandlung freiwillig ist; einer hatte kein Kind und bekam 1 Jahr später einen Tumor im Resthoden.

Alter 36-40 Jahre: (n=9)

2 Patienten hatten 3 Kinder nach der Behandlung, einer hatte schon drei Kinder vorher; 7 hatten schon 12 Kinder vorher und wollten nachher keine mehr.

Alter 41-45 Jahre: (n=6)

1 Patient hatte 1 Kind nach der Behandlung; 4 hatten vorher 9 Kinder; einer wollte freiwillig nachher keine Kinder, einer hat ein Kind adoptiert.

Alter 46 Jahre und mehr: (n=16)

14 Patienten hatten vorher 26 Kinder und von den zwei anderen weiß man, daß sie fruchtbar waren.

Die Konzeptionszeit war sehr unterschiedlich. Während ein Patient während der Behandlung und 5 Monate nach der Behandlung ein Kind zeugte, war die längste Zwischenzeit 12 Jahre. Die meisten Kinder wurden in einem Zeitraum von 2-3 Jahren nach der Behandlung gezeugt. Aber es hat oft sehr lange gedauert, bis das erste Kind gezeugt wurde, oft 4 Jahre, in einem Fall sogar 12 Jahre (147).

Tab. 6

Gesamtübersicht: Kinder von Vätern, die ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren

Quelle Nr.	Alter d.Pat.	Zahl d. Männer	Zahl der Kinder männl.	weibl.	Zahl d. Aborte	Strahlendosis (rad) Ges.k.	Hoden	Konzeptionszeit
106	34	1	1	-	-	416		4 J.
63	29	1	2		-	32		1,5 + 2,5 J.
85	28	1	1		-	22,8		6 Mon.
5	-	3	3		-		300-500	18,40,57 Mon.
2	30	1	2		-	2500	500	3 + 6 J.
	32	1	-	1	-	4500	900?	6 J.
	27	1	-	1	-	2000	400	4 J.
153	-	1	1		-	3000-4000		wenige Monate
58+97	-	5	7		-	4000-6000		-
		1	2		-	unter 2000		-
133	17-56	3	-	3	-		0- 49	0-? Mon.
		4	2	2	1		50- 99	
		3	2	2	1		100-199	
		4	5[1)]	3	-		200-299	
		1	2	1	-		300 u. mehr	
21	-	9	9		-	-	-	-

Fortsetzung Tab. 6

Quelle Nr.	Alter d.Pat.	Zahl d. Männer	Zahl d. Kinder männl.	weibl.	Zahl der Aborte	Strahlendosis (rad) Ges.k.	Hoden	Konzeptionszeit
107	16-60	18	mind. 19		6			0-20 J.
		16				6500-8000		
		2				0	0	
147	bis 25	5	8		1[2)]	?	?	0 Mon. - 12 J.
	26- 30	20	32		1	?	?	
	31- 35	7	8		-	?	?	
	36- 40	2	3		-	?	?	
	41- 45	1	1		-	?	?	
Insgesamt		111	12m.	98n.b.	13 w.	10		

Ges.k. = Gesamtkörperstrahlenmenge
1) = eine Totgeburt
2) = Abort aus medizinischer Indikation, der Foetus erschien normal
m. = männlich
n.b. = Geschlecht der Kinder nicht bekannt
w. = weiblich

Insgesamt zeugten also 111 Väter nach einer Strahlenexposition oder Strahlentherapie 122 gesunde Kinder. Die Ehefrauen dieser Männer hatten insgesamt 10 Aborte und eine Totgeburt. Dies sind die bekannten Zahlen. Da viele Patienten nur fernschriftlich befragt wurden, sind die Angaben leider sehr lückenhaft.

6.2. ZYTOSTATIKA

Durch die Tatsache, daß Zytostatika nicht nur bei malignen Erkrankungen angewandt werden, sondern auch bei anderen Krankheiten und nach Organtransplantationen, wird die Frage nach der genetischen Gefahr immer dringlicher. Leider liegen bis jetzt nur wenige Aussagen und Berichte über Kinder vor, deren Väter zytostatisch behandelt wurden. Im folgenden werden diese Berichte aufgeführt.

VOGEL und JAEGER untersuchten einige Kinder, deren Väter zytostatisch vorbehandelt waren. Nach einer Behandlung mit 5,4 mg Actinomycin und 24 mg N-Lost wegen eines Morbus Hodgkin hatte ein Mann noch 3 gesunde Kinder. Diese Kinder wurden in einem Alter von 7,9 und 12 Jahren untersucht. Zwei der Kinder waren weiblich und eins männlich. Ein anderer Mann, der ebenfalls wegen eines Morbus Hodgkin mit Cytoxan (Endoxan) in den üblichen Dosen behandelt wurde, zeugte nach der Behandlung noch ein gesundes Mädchen, welches bis zur Befragung im Alter von 5 Jahren als vollkommen gesund geschildert wurde (164).

FAIRLEY et al. brrichten von einem 25-jährigen Patienten, der 9 Monate lang mit 50-100 mg Cyclophosphamid behandelt worden war. 15 Monate nach Therapieende hatte er im Ejakulat eine Spermienmenge von 10.000/ml. Nur 20% der Spermien waren beweglich. Seine Frau gebar zu dieser Zeit ein Kind (45).

LENTZ et al. behandelten 19 Jungen wegen eines nephrotischen Syndroms mit Cyclophosphamid. Einer seiner Patienten, der im Alter von 10 Jahren über 3,5 Monate 1,5-2 mg/kg/d (insgesamt 179 mg/kg) Cyclophosphamid erhalten hatte, zeugte später einen Sohn. Die Vaterschaft wurde durch ABO, Rh und HLA Typisierung bestätigt. Ein zweiter Patient, der im Alter von 8 Jahren über 1,5 Jahre hin mit 2-3 mg/kg/d (insgesamt 115mg/kg) Cyclophosphamid therapiert wurde, zeugte später ebenfalls ein Kind (82).

Die Frau eines Patienten, der wegen eines Lymphoms mit insgesamt 1450 mg Chlorambucil behandelt worden war, wurde schwanger. Bei dem im 2. Schwangerschaftsmonat provozierten Schwangerschaftsabbruch konnte keine Anormalität des Foeten festgestellt

werden (32).

BLAKE et al. verabreichten einem 30-jährigen Mann eine Kombinationstherapie mit insgesamt 3,3 g Cyclophosphamid und dazu 2 mg Vincristin i.v. (alle 3 Wochen bei insgesamt 5 Sitzungen). 4 bis 5 Jahre später hatte der Mann sich von einer passageren Azoospermie erholt und zeugte ein Kind. Die Schwangerschaft verlief normal. Der Knabe wog 3250 g bei der Geburt und kam termingerecht zur Welt (16).

GOLBY schrieb insgesamt 57 Transplantationszentren an und befragte sie nach Schwangerschaften von Ehefrauen, deren Männer wegen einer Nierentransplantation mit Actinomycin D, dem Antimetabolit Azathioprin und Steroiden behandelt worden waren. Von 19 Zentren wurden insgesamt mindestens 38 normale Kinder gemeldet. Für 2 Aborte, die in der Frühschwangerschaft stattfanden, konnte keine Ursache genannt werden. Nähere Angaben wurden von dem Autor leider nicht gemacht (57).

PENN et al. beschreiben ebenso Kinder, deren Väter wegen einer Nierentransplantation mit Azathioprin und Prednisolon behandelt wurden. Von diesen 19 Männern stammen 23 Schwangerschaften. Eines von 10 zur Welt gekommenen Kindern hatte kongenitale Abweichungen. Dieser Fall wird von TALLENT et al. noch genauer beschrieben. Eine andere Schwangerschaft endete mit einem Abort. Die Autoren raten den Patienten nicht von der Kinderzeugung ab (1o9a).

FAIRLY et al. berichten von eigenen Beobachtungen, nach denen die Kinder von Patienten, die mit Azathioprin und Prednisolon behandelt wurden, normal waren (45).

Von Schwangerschaften nach einem anderen Antimetaboliten, dem Methotrexat, liegen Berichte von FRANK vor. Männer, die wegen einer Psoriasis mit initial 25 mg, danach 50 mg Methotrexat/Woche behandelt worden waren, zeugten 2 gesunde Kinder (48).

Wegen lymphatischer Leukämie behandelten HINKES und PLOTKIN einen Mann über 4 Monate mit 150 mg/d. Mercaptopurin und 80 mg/d. Prednison. Danach wurden alle 4 Monate eine Triple-drug-Therapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Mercaptopurin

(50, 2,5 bzw. 50 mg/d.) durchgeführt. Der Patient bekam eine starke Oligozoospermie. 3 Jahre nach Diagnosestellung wurde die Therapie beendet. Eineinhalb Jahre später gebar die Frau ein gesundes weibliches Kind. Ein Jahr nach der Geburt des Kindes hatte sich das Spermabild wieder normalisiert. Untersuchungen der roten Blutzellen und eine Serumproteinbestimmung der Mutter, des Vaters und des Kindes ergaben, daß der Mann zumindest nicht als Vater des Kindes ausgeschlossen werden konnte.
Die kumulativen Dosen der einzelnen Medikamente betrugen zur Zeit der Oligospermie: Mercaptopurin 35.800 mg, Cyclophosphamid 24.800 mg, Methotrexat 1360 mg (65).

MERLIN behandelte einen 36-jährigen Mann wegen Gicht und rezidivierenden Nierensteinen mit dem Mitosehemmstoff Colchicin. Während der Behandlung entstand eine Azoospermie. 3 Monate nach Absetzen der Therapie erschien das Sperma wieder normal. Kurz darauf wurde die Frau schwanger und gebar ein gesundes Kind (96).

Bei einem 18-jährigen Mann verordneten KRONER und TSCHUMI wegen einer akuten lymphatischen Leukämie Vincristin (2 mg/Woche) und Prednison (75 mg täglich). Die Remission trat nach vierwöchiger Behandlung auf. Ein halbes Jahr später wurde von dem Patienten ein Kind gezeugt, welches in der 35. Schwangerschaftswoche zur Welt kam. Das Mädchen wog bei der Geburt 2360 g und zeigte weder Mißbildungen noch Chromosomenanomalien. Die Vaterschaft des Patienten wurde durch forensische serologische Tests überprüft (77).

Eine Übersichtstabelle folgt nach Punkt 6.3..

6.3. IONISIERENDE STRAHLEN UND ZYTOSTATIKA

Über solche Kinder liegen außer unseren eigenen Beobachtungen, die im folgenden Kapitel geschildert werden, leider nur wenig Informationen vor.

TALLANT et al. behandelten einen Mann wegen einer Nierentransplantation mit Prednison von anfangs 250 mg/Tag über 2 Jahre

abnehmend bis zu 15 mg/Tag und Azathioprin mit einer Anfangsdosis von 175 mg/Tag abnehmend über 2 Jahre auf 125 mg/Tag. Mit diesen niedrigen Dosen wurde dann weiter therapiert. Außerdem erhielt der Mann in ersten Jahr nach der Transplantation 3 mal eine Röntgentherapie mit insgesamt 1350 rad. Er zeugte dann ein Kind, welches 5 Jahre nach der Operation geboren wurde. Das Kind hatte ein Geburtsgewicht von 3100 g, einen Kopfumfang von 33,75 cm und mehrere kongenitale Abweichungen. Diese bestanden z.T. in einer großen Myelomeningocele in der oberen Lumbalregion (geschlossen), bilateral dislozierten Hüften und bilateral talipes equinovarus (Klumpfüße). Außerdem bestand eine schlaffe Lähmung an beiden Beinen und keine Sphinkterkontrolle. Das sensorische Level lag bei Th. 10. Außer einem harmlosen Herzgeräusch bestand noch eine minimale intermittierende Achalasie des Verdauungstraktes und eine trabekulierte Harnblase. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß ein Onkel mütterlicherseits an einem kongenitalen Hördefekt leidet (150).

WILDSCHUT et al. berichten von 2 ihrer Patienten, die sie wegen eines Morbus Hodgkin behandelten. Der erste Patient, ein 28-jähriger junger Mann, wurde einer Strahlentherapie unterzogen (Bestrahlung der iliakalen Lymphknoten) und erhielt verschiedene Zytostatika in folgenden Dosierungen und Gesamtmengen. Vincaleukoblastin 20 mg/kg (628,5 mg), N-Lost 2,8 mg/kg (165,5 mg), Vincristin 0,9 mg/kg (52mg), Procarbazin 312 mg/kg 18.850 mg), 1-(2-chloräthyl)-3-cyclohexyl-1-nitroso-ureum (CCNU) 13 mg/kg (780 mg). Ein Jahr nach der letzten Behandlung wurde die Frau schwanger und gebar ein gesundes Kind.
Der zweite Patient, ein 36-jähriger Mann, wurde ebenso bestrahlt (Halslymphknoten links) und erhielt in einem ersten Kurs Vincaleukoblastin 5 mg/kg (insgesamt 440 mg). In einem zweiten Kurs erhielt er ebenso Vincaleukoblastin in einer Dosierung von 3 mg/kg (insgesamt 260 mg). Während dieser zweiten Zytostatikakur wurde seine Frau schwanger und gebar gesunde Zwillinge (170).

In einer Übersichtstabelle sollen jetzt noch einmal alle Kinder aufgeführt werden, deren Väter mit Zytostatika behandelt wurden.

Tab. 7

Gesamtübersicht: Kinder, deren Väter mit Zytostatika behandelt wurden

Quelle Nr.	Alter d.Pat.	Zahl d. Männer	Zahl d. Kinder männl.	Zahl d. Kinder weibl.	Zahl d. Aborte	Medikamente	Dosierung mg insgesamt	Konzeptionszeit
54	-	1	1	2	-	Actinomycin N-Lost	5,4 mg 24,0 mg	-
	-	1	-	1	-	Cytoxan		-
45	25	1	1		-	Cyclo-phosphamid	50-100 mg/d.	6 Mon.
82	Jugendl.	2	1	1	-	Cyclophos-phamid "	179 mg/kg 115 mg/kg	-
32	-	1	-	-	1[1)]	Chlorambucil	1450 mg	-
16	30	1	1	-	-	Cyclophos-phamid Vincristin	3,3 g 10,0 mg	4-5 J.
57	-	-	38		2	Actinomycin D Azathioprin Steroide	- - -	-
109a	-	18	18		1	Azathioprin Prednisolon	- -	-
48	-	2	2		-	Methotrexat	25 mg/Woche 50 mg/Woche	-
65	-	1		1	-	Mercaptopurin Cyclophosphamid Methotrexat	35.800 mg 24.800 mg 1.360 mg	1,5 J.

Fortsetzung Tab. 7

Quelle Nr.	Alter d.Pat.	Zahl d. Männer	Zahl d. Kinder männl.	Zahl d. Kinder weibl.	Zahl d. Aborte	Medikamente	Dosierung mg insgesamt	Konzeptionszeit
96	36	1	1		-	Colchicin	- -	3 Mon.
77	18	1		1	-	Vincristin Prednison	2 mg/Woche 75 mg/Woche	6 Mon.
KINDER, DEREN VÄTER MIT RÖNTGENSTRAHLEN UND ZYTOSTATIKA BEHANDELT WURDEN								
138	-	1	1[2]		-	Prednison Azathioprin Röntgenstr.	250-15 mg/d. 175-125 mg/d. 1350 rad	5 J.
58	28	1	1		-	Vincaleuko-blastin N-Lost Vincristin Procarbazin CCNU[3] Bestrahlung iliak. LK	20 mg/kg, 628,6 mg 2,8mg/kg,165,5mg 0,9mg/kg, 52 mg 312mg/kg,18850mg 13mg/kg,780mg	12 Mon.
	36	1	2		-	Vincaleukobl. "	5mg/kg, 440 mg 3mg/kg, 260 mg	0 Mon.
Insgesamt: mehr als 33,			3 65[2] 5 72[2]		4[1]			

1) Bei dem im 2. SSM provozierten SSAbbruch konnte keine Anormalität des Foeten festgestellt werden.

2) Das Kind hatte mehrere kongenitale Mißbildungen.

3) CCNU = 1-(2-chloräthyl)-3-cyclohexyl-1-nitroso-ureum

7. EIGENE BEOBACHTUNGEN BEI 6 VÄTERN, DIE WEGEN EINES MALIGNEN HODENTUMORS BEHANDELT WORDEN WAREN

7.1. KASUISTISCHE ZUSAMMENSTELLUNG

Die folgenden 6 Väter wurden in der Urologischen Universitätsklinik in Bonn wegen einer malignen Erkrankung des Hodens behandelt.
Die Daten über die Patienten entstammen der Krankengeschichte oder den Ambulanzkarten. Angaben über die Frau und die Kinder erhielten wir bei einem persönlichen Gespräch mit den Ehepaaren, bei denen die Kinder meist anwesend waren. Nach Erhebung der Sexualanamnese wurden Fragen zum Schwangerschaftsverlauf, Geburt und weitere Entwicklung des Kindes gestellt. Die Frauen wurden ebenso nach Früh- und Spätaborten befragt.

Vater Nr. 1, E.H.

geboren: 24.7.44, Diagnose: Seminom rechts. Semikastration am 27.8.1970 mit gleichzeitiger Entfernung der iliakalen und inguinalen Lymphdrüsen rechts. Telekobaltbestrahlung in der Zeit vom 1.9.70 - 19.10.70 ventral und dorsal, iliakal 3500 rad Gesamtherddosis (GHD), paraortal 3510 rad GDH, mediastinal 3510 rad GDH, supraclavikulär links 3570 rad GDH.
VII 1971 Epididymitis links. Spermiogramm vom 12.1.72: Menge 2,2 ml, Aussehen glasig-trüb, pH-Wert 7,5, Verflüssigungszeit 8 min., Spermienzahl in ccm 1,2 Mill., Motilität 30% schlecht-ausreichend, 20% pathologische Formen, vermehrt Zellen der Samenreifungsreihe und vermehrt Leukozyten im Ejakulatssediment, Fructose 1.800 . Diagnose: Hochgradige Oligospermie und Asthenospermie. Spermiogramm vom Sept. 1973: Menge, Aussehen, pH-Wert und Verflüssigungszeit normal, Spermienzahl 13,8 Mill., Quantität der Motilität 70-75%, 48% pathologische Formen, Fructose 4.660 / /ml. Diagnose: Oligo-Teratospermie. Nov. 76 Netzhautmetastase links, Behandlung mit Bestrahlung und Trofosfamid.
Sexualanamnese: Während der Röntgenbestrahlung 1970 kein Eja-

kulat, subjektive 'Normalisierung' nach 3-4 Monaten, Potenzverlust in letzter Zeit.
Ehefrau: geboren am 27.10.41
Keine Fehlgeburten.
Schwangerschaft:

Der Zeitraum zwischen letzter Behandlung und wahrscheinlicher Konzeption beträgt etwa 49 Monate. Schwangerschaftsverlauf normal. Die Frau habe aufgrund der Tatsache, daß es die erste Schwangerschaft, dazu in höherem Alter, gewesen sei, auf ärztliches Anraten hin vom 2. - 8. Schwangerschaftsmoaat Gravibinon eingenommen.
Kind: weiblich, termingerecht geboren am 11.8.1975.
Zangengeburt mit fraglicher Indikation, Geburtsgewicht 3060 g, Länge 50 cm. Das Kind sei vom Kinderarzt laufend untersucht worden, sei aber bis auf eine Erkrankung an Röteln im 2. Lebensmonat immer gesund gewesen und habe eine normale Entwicklung gezeigt.

Vater Nr. 2, H.G.

geboren: 9.2.39, Diagnose: Seminom rechts. Semikastration rechts am 25.7.73, Telekobaltbestrahlung der rechtsseitigen iliakalen, paraortalen, mediastinalen und der linksseitigen supraclavikulären (Mündung des Ductus thoracicus) Lymphabflußwege bis zu einer GHD von 3500 rad. Der Resthoden war während der Bestrahlung mit Blei abgedeckt. Dauer der Behandlung: 12.11.73-31.1.74. Spermiogramm vor der Strahlenbehandlung im Okt. 73: Menge, Aussehen und Verflüssigungszeit normal, Spermienzahl 56,4 Mill./ccm, Quantität der Motilität 60-75%, pathologische Formen nicht vermehrt, Fructose 6.118 /ml. Diagnose: Normospermie. Spermiogramm vom März 1974: Keine Spermatozoen im Ejakulat nachweisbar, Fructose 4.868 /ml. Diagnose: Azoospermie.
Sexualanamnese: Nach Angaben des Patienten keine Änderungen des Sexuallebens nach der Tumoroperation und nach den Bestrahlungen.

Ehefrau: geboren am 39.3.41
Keine Fehlgeburten vor der Operation.

Schwangerschaften:

a) 1. Sohn, 1962 geboren, körperlich behindert (Morbus Recklinghausen und Zustand nach Nephrektomie).

b) 2. Sohn, 1962 geboren, gesund.

c) Im April 1974 Fehlgeburt in der 3.-4. Schwangerschaftswoche.

d) Zeitraum zwischen letzter Behandlung und vermutlicher Konzeption 20 Monate, Schwangerschaftsverlauf unauffällig, die Geburt habe sich aber schon im 8. Monat angekündigt, am 22.6.76 Spontangeburt, gesunde Tochter, das Kind habe aber über 4 Monate hin eine Spreizhose tragen müssen, konnte mit 13 Monaten laufen. Kinderärztliche und augenärztliche Untersuchungen waren ohne pathologische Befunde.

Vater Nr. 3, H.K.

geboren: 4.9.41, Diagnose: embryonales Karzinom links. Semikastration links am 25.5.66 mit retroperitonealer Ausräumung des gesamten Lymphgewebes bis oberhalb der Nieren zum Zwerchfell hin. Unmittelbar nach der Operation Zytostatikatherapie mit 2 x 0,5 mg Actinomycin D, 2 x 5 mg Leukeran und 2 x 2,5 mg Methotrexat in Intervallen bis zum 6.9.67. Gesamtdosis: Actinomycin D 12 mg, Methotrexat 320 mg und Leukeran (Chlorambucil) 540 mg. Spermiogramm vom 19.1.72: Menge 1,1 ml, Aussehen milchig-trüb, pH-Wert 6,7, Verflüssigungszeit 20 min., Azoospermie, Zellen der Samenreifungsreihe vorhanden, einige Leukozyten im Ejakulatssediment, Fructose 1.500 /ml.
Diagnose: Azoospermie, Parvisemie.
Spermiogramm vom 9.3.72: pH-Wert 6,4, es konnten nur 2 Nativpräparate angefertigt werden, da die Ejakulatmenge nur 0,2 ml betrug. In diesen 2 Präparaten fanden sich insgesamt 2 Zellen der Samenreifungsreihe. Diagnose: Kryptospermie.

Sexualanamnese: Geschlechtsverkehr täglich, Libido gut, Erektion normal und Samenerguß immer vorhanden.

Ehefrau: geboren am 23.8.34
Keine Fehlgeburten.

Schwangerschaften:

a) Der erste Sohn wurde am 16.7.65 geboren und hat sich normal entwickelt.

b) Zeitraum zwischen letzter Behandlung und wahrscheinlicher Konzeption 20 Monate, Erbrechen während der gesamten Schwangerschaft, sonst unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Am 1.1.71 termingerechte Spontangeburt eines gesunden Sohnes, Gewicht 3400 g, Länge 53 cm, Kopfumfang 35 cm. Die Entwicklung des Kindes verlief normal, ärztliche Untersuchungen ergaben keine pathologischen Befunde.

Vater Nr. 4, R.H.G.

geboren: 13.5.40, Diagnose: Embryonales Hodenkarzinom rechts. erweiterte Semikastration am 24.9.68, transperitoneale Lymphknotenausräumung am 7.10.68, anschließend Triple-drug-Intervall-Therapie bis zum 6.9.70. Gesamtdosis: Actinomycin D 18,5 mg, Methotrexat 300 mg und Leukeran 600 mg. Die Behandlung wurde relativ gut vertragen. Hodenbiopsie am 7.12.71: Neben Kanälchen mit starker Hyalinisierung der Grundmembran und bloßer Auskleidung durch Sertoli-Zellen (etwa 30% aller Kanälchen) finden sich andere mit unterschiedlichem Ausmaß einer Spermatogenese. Dabei lassen sich alle Reifungsstufen erkennen, während reife Spermatozoen nur in ganz wenigen kanälchen in geringer Zahl vorhanden sind. Diagnose: partielle, z.T. weitgehende tubuläre Atrophie bei Erhaltenbleiben einer Spermatogenese in einigen Kanälchen, jedoch mit relativ geringer Zahl von Ausreifungsstadien. Spermiogramm vom 7.12.71: Menge 1,8 ml, Aussehen milchig-trüb, pH-Wert 6,7, Verflüssigungszeit 20 min., Spermienzahl 55,2 Mill./ccm, Motilität [illegible]-75% schlecht bis sehr gut, 29% pathologische Formen, Zellen

der Samenreifungsreihe mit 15% deutlich vermehrt, im Ejakulat vermehrt Leukozyten, Fructose 720 /ml, Differentialdiagnose: postpuberale Leydigzell-Insuffizienz.

Sexualanamnese: unauffällig.

Ehefrau: geboren am 13.3.41
Kein Kind vor der Behandlung. Keine Fehlgeburten. Keine Konzeption bei fehlendem Kinderwunsch.

Schwangerschaft:

Zeitraum zwischen letzter Behandlung und wahrscheinlicher Konzeption 33 Monate. Schwangerschaftsverlauf unauffällig, am 22.5.74 termingerechte Entbindung eines gesunden Sohnes durch Sectio, Geburtsgewicht 3500 g, Länge 51 cm, in der Folge keine schweren Erkrankungen, Untersuchungen durch den Kinderarzt ergaben keine Anzeichen für irgendwelche Leiden.

Vater Nr. 5, B.O.

geboren: 17.9.39, Diagnose: Teratom mit seminomatösen und chorioepithelialen Anteilen links. Semikastration links am 16.11.65, Lymphadenektomie des gesamten linken Retroperitonealraumes und Nephrektomie links am 25.11.65, anschließend Triple-drug-Intervall-Therapie bis zum 13.10.67. Gesamtdosis: Actinomycin D 16 mg, Methotrexat 530 mg und Leukeran 1060 mg.

Sexualanamnese: Potenz und Ejakulation seien nach der Behandlung ungestört gewesen.

Ehefrau: geboren am 15.3.37
Keine Fehlgeburten vor der Behandlung.

Schwangerschaften:

a) Fehlgeburt im 2.-3. Schwangerschaftsmonat im Jan. 1969, Zeitraum zwischen Abort und letzter Behandlung 14 Monate.

b) Fehlgeburt im 2.-3. Schwangerschaftsmonat im August 1969, Zeitraum zwischen Abort und letzter Behandlung 22 Monate.

c) Tochter, geboren am 13.5.72, Zeitraum zwischen Behandlungsende und wahrscheinlicher Konzeption 32 Monate. Schwangerschaftsverlauf normal, Spontangeburt, keine häufigen Erkrankungen, keine pathologischen Befunde bei Untersuchungen durch Kinderärztin.

d) Tochter, geboren am 9.2.76, Zeitraum zwischen Behandlungsende und wahrscheinlicher Konzeption 79 Monate, Schwangerschaftsverlauf normal, Spontangeburt, keine häufigen Erkrankungen, keine besonderen Befunde bei Untersuchungen durch Kinderärztin.

Vater Nr. 6, H.A.

geboren: 2.9.41, Diagnose: Teratokarzinom rechts. Semikastration rechts und Lymphadenektomie des gesamten rechtsseitigen Retroperitonealraumes am 16.12.65. Anschließend Triple-drug-Intervall-Therapie mit Actinomycin D, Methotrexat und Leukeran bis zum 8.11.67. Gesamtdosis: Actinomycin D 17 mg, Methotrexat 310 mg und Leukeran 620 mg, die Behandlung wurde gut vertragen. Eine Hodenbiopsie oder ein Spermiogramm wurden nicht angefertigt.

Sexualleben: Nach der Behandlung Libidoverlust für ca. 3 Monate, gelegentliche Pollutionen, keine eigentliche Erektion, nach Ablauf von 3 Monaten Restitution, Libido und zunehmend auch Potenz intakt, nach ca. 6 Monaten Zustand wie vor der Behandlung, Ejakulationen

Ehefrau: geboren am 22.12.44
Vor der Behandlung keine Kinder. Eheschließung April 68.

Schwangerschaften:

a) Konzeption Febr./März 68, Zeitraum zwischen Therapieende und wahrscheinlicher Konzeption 3-4 Monate, normaler Schwangerschaftsverlauf bis Ende Juni, Med.: Pregnavir und Gestanon, Blutungen mit nachfolgendem Abort Mens IV/V am 27.6.68, Diagnose: Zervixinsuffizienz.

b) Konzeptionsverhütung bis Nov. 68, Konzeption Febr. 69, Zeitraum zwischen Therapieende und wahrscheinlicher Konzeption 18 Monate, komplikationsloser Verlauf unter Gestanon, Ende mens V Cerclage, Sept. 69 leichte Blutung, stationäre Aufnahme wegen einsetzender Wehen, Frühgeburt mens VII am 28.9.69, Knabe von 760 g, Länge von 34 cm, Kopfumfang 24 cm. Das Kind verstarb nach 1 1/2 Stunden, äußerliche Mißbildungen wurden nicht festgestellt, es fiel eine "tiefe Cyanose" auf.

c) Konzeptionsverhütung bis Mai 70, Konzeption Juli 70, Zeitraum zwischen Therapieende und Konzeption 35 Monate. Anfang Dez. 70 wiederum Cerclage, Liegeruhe, Jan. 71 fragliche Fruchtwasserinfektion, Feb. 71 absolute Bettruhe, leichte Wehen, Frühgeburt mens VII am 17.2.71, Knabe von 410 g, 29 cm Länge, Lippe-Kiefer-Gaumenspalte, verstarb nach drei Stunden, nachfolgend ein Jahr Konzeptionsschutz, Frühjahr 72 OP Cervixplastik nach Lash u. Lash.

d) Konzeption Aug./Sept. 72, Zeitraum zwischen Therapieende und wahrscheinlicher Konzeption 37 Monate, Schwangerschaftsverlauf völlig beschwerdefrei, Ende mens V/VI Cerclage, weiterhin keine Komplikationen, zum errechneten Termin 7.5.73 Kaiserschnitt (Indikation: Zervixplastik und Placenta praevia), reifes und lebensfrisches Mädchen, Gewicht 3530 g, Länge 54 cm, Kopfumfang 35 cm, keine erkennbaren Mißbildungen, Entwicklung des Kindes in der nachfolgenden Zeit normal.

Tab. 8 Kinder, deren Väter ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren und mit Zytostatika behandelt wurden (Eigene Beobachtungen)

Pat.	Alter[1] d.Pat.	Alter d.[1] Ehefrau	Zahl d. Kinder männl.	weibl.	Zahl d. Aborte (Monat)	Therapeutika	Dosierung	Konzeptionszeit
E.H.	26	23	-	1	-	Co60 Bestrahl. iliakal.LK. paraort.LK. mediast.LK. supraclav.	3500 rad GHD 3510 " " 3510 " " 3570 " "	49 Mon.
H.G.	34	32	-	1	1(I)	Co60 Bestrahl. iliakal. LK. paraort. LK. mediast. LK. supraclav.	3500 rad GHD 3500 " " 3500 " " 3500 " "	20 Mon.
H.K.	25	32	1	-	-	Actinomycin D Methotrexat Leukeran	12 mg 320 mg 540 mg	20 Mon.
R.HG.	28	27	1	-	-	Actinomycin D Methotrexat Leukeran	18,5 mg 300 mg 600 mg	33 Mon.
B.O.	29	31	-	2	2 (II-III)	Actinomycin D Methotrexat Leukeran	16 mg 530 mg 1060 mg	32 Mon. 79 "
H.A.	24	21	2[2]	1	1[3] (IV/V)	Actinomycin D Methotrexat Leukeran	17 mg 310 mg 620 mg	18 Mon.[4] 35 " 57 "

Fortsetzung Tab. 8

Insgesamt: 6 Väter, 4 männliche Kinder, 5 weibliche Kinder, 4 Aborte.

Anmerkungen:

1) Alter zur Zeit der Hodentumoroperation

2) Beide Kinder waren Frühgeburten.
Das erste verstarb nach 1,5 Stunden, das zweite hatte eine kongenitale Mißbildung in Form einer Lippe-Kiefer-Gaumenspalte und verstarb nach 3 Stunden.

3) Diagnose: Cervixinsuffizienz

4) Die erste Konzeptionszeit gibt die 1. verstorbene Frühgeburt, die zweite die Frühgeburt mit der kongenitalen Mißbildung und die dritte die des Mädchens an.

5) Konzeptionszeit = Zeit zwischen Therapieende und Konzeption des Kindes.

7.2. ART DER VORBEHANDLUNG

Von den 6 Patienten hatten 2 ein Seminom, 2 ein embryonales Karzinom, einer ein Teratokarzinom und einer ein Teratom des Hodens mit seminomatösen und epitheliomatösen Anteilen.
Die Seminompatienten wurden mit Semikastration und Telekobaltbestrahlung behandelt. Bei einem dieser Patienten wurde außerdem eine iliakale Lymphknotenexstirpation vorgenommen. Die Patienten mit einem embryonalen Karzinom und der Patient mit dem Hodenteratom erhielten nach der Semikastration eine "Triple-drug-therapy", die aus Actinomycin D, Leukeran und Methotrexat bestand und über 2 Jahre hin in vierteljährlichem Abstand durchgeführt wurde. Bei zwei dieser Patienten wurden auch noch die paraortalen und iliakalen Lymphknoten entfernt.

7.3. ZAHL DER GEZEUGTEN KINDER

Von den 6 Vätern hatten 3 vor der Behandlung schon insgesamt 5 Kinder gezeugt. Alle Kinder waren männlichen Geschlechts und gesund. Nur ein Kind war körperlich behindert (Morbus Recklinghausen, Zustand nach Nephrektomie). Die Kinder wurden in einem Zeitraum von 12 Jahren bis 7 Monaten vor der Diagnose und Operation des Hodentumors gezeugt.
Nach der Behandlung wurden von den 6 Vätern insgesamt 9 Kinder, davon 5 Mädchen und 4 Jungen, gezeugt. 7 Kinder sind gesund und haben sich normal entwickelt. 2 Frühgeburten verstarben 1,5 bzw. 3 Stunden nach der Geburt. Der Zeitraum zwischen Therapieende und Zeugung der Kinder betrug zwischen 20 und 79 Monaten, im Durchschnitt 40 Monate. Bei den Patienten, die mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren, lagen 20 bis 49 Monate, bei Patienten, die mit Zytostatika behandelt worden waren, ein Zeitraum von 20 bis 79 Monaten zwischen dem Ende der Behandlung und der Konzeption.

7.4. KATAMNESTISCHE HINWEISE AUF ERBSCHÄDEN

In den Familienanamnesen der sechs Väter finden sich in zwei Fällen Hinweise auf Erbkrankheiten. Vater Nr. 2 hat einen Sohn gezeugt, der an der Neurofibromatose Recklinghausen leidet. Diese Krankheit wird zwar nach SIMON autosomal dominant vererbt, trat aber nur beim ersten Sohn und vor der Hodentumorbehandlung auf, weshalb die Vermutung naheliegt, daß es sich hier um eine Neumutation handelte. Bei Vater Nr. 6 hat die Cousine mütterlicherseits eine Fehlanlage der Zehen (6 Zehen). Diese Fehlanlage sei in der Erblinie väterlicherseits der Ehefrau öfters aufgetaucht.

Als zweites Kriterium für eventuelle Erbschäden wären die Frühaborte bis zum 3. Schwangerschaftsmonat zu werten. Auf die diagnostische Aussagekraft wird später noch genauer eingegangen. Keine der Ehefrauen hatte vor der Behandlung einen Abort. 3 der 6 Ehefrauen hatten weder vor noch nach der Behandlung ihres Gatten Fehlgeburten (1, 3, 4). Der Zeitraum zwischen Ende der Hodentumorbehandlung und Konzeption betrug bei ihnen 49, 20 bzw. 33 Monate. Die Frau des Mannes Nr. 2 hatte in der3.-4. Schwangerschaftswoche einen Abort. Der Zeitraum zwischen Ende der Therapie und dem Abort betrug ungefähr 3 Monate. Die Frau des Mannes Nr. 5 hatte vor der Hodentumorbehandlung keine Aborte. 14 Monate bzw. 22 Monate nach der Behandlung ihres Mannes hatte sie jedoch jeweils im 2.-3. Schwangerschaftsmonat einen Abort. Die Frau des Mannes Nr. 6 hatte einen Frühabort im 4./5. Schwangerschaftsmonat. Dies war 4 Monate nach der Beendigung der Zytostatikatherapie. Die Diagnose lautete Zervixinsuffizienz. Die zweite Schwangerschaft endete in einer Frühgeburt mit der gleichen Diagnose, die jedoch 1,5 Std. nach der Geburt verstarb. Die Zeit zwischen Therapieende und Konzeption betrug 16 Monate. Die dritte Schwangerschaft (Zeitraum Therapieende-Konzeption 35 Monate) endete mit einer Frühgeburt, die eine Lippe-Kiefer-Gaumen-Spalte aufwies. Als Ursache kommen 1. ein Genschaden mit unregelmäßig dominantem Erbgang und 2. eine Embryopathie durch Viruserkrankungen oder toxische Schäden in Frage (13).

Die sekundäre Gaumenbildung ist dabei in der 8. und 10. Embryonalwoche gestört (117). Dies wäre im Sept./Okt. 70 der Fall gewesen. Aus der Anamnese ist nur eine fragliche Fruchtwasserinfektion im Jan. 71 bekannt. Auch dieses Kind verstarb 3 Std. nach der Geburt.
Der Abstand zwischen Therapieende und Konzeption der Kinder betrug bei den Frauen ohne Aborte und Fehlgeburten zwischen 20 und 49 Monaten.
Die Zeit zwischen Therapieende und Konzeption betrug bei den Frühaborten zwischen 0-19 Monaten (0, 2, 11, 19 Monate) und bei einem Kind mit Fehlbildungen 35 Monate.

Das Alter der Frauen betrug zur Zeit der Geburt ihrer Kinder zwischen 24 und 39 Jahren. Es ließ sich keine unterschiedliche Altersverteilung zwischen Frauen mit oder ohne Aborten und Frühgeburten feststellen.

8. DISKUSSION

Gemäß den Ergebnissen der Tierexperimente wäre anzunehmen, daß Zytostatika und ionisierende Strahlen bei Patienten mit malignen Hodentumoren negative Einflüsse auf die Nachkommenschaft haben. Da aber nach unserem Zahlenmaterial die Frequenz von Spontanaborten bei den jeweiligen Ehefrauen und die Häufigkeit von schweren kindlichen Mißbildungen im Normbereich liegen, müssen wir annehmen, daß der menschliche Körper auf verschiedenen Ebenen über Mechanismen verfügt, die die Weitergabe von feststellbaren Erbschäden weitestgehend verhindern. Wir müssen aber die Möglichkeit von bisher in der F_1-Generation unentdeckt gebliebenen Erbschäden in Betracht ziehen. Diese chromosomalen Erbschäden geringen Ausmaßes können sich erst in späteren Generationen manifestieren, wodurch sie sich den jetzigen Untersuchungsmöglichkeiten entziehen.
Zahlenmäßige oder grobe chromosomale Veränderungen jedoch, die nach Einfluß von ionisierenden Strahlen oder von Zytostatika beobachtet wurden (53, 67, 135, 148) könnten im Falle der Weitervererbung durch eine pränatale Chromosomenanalyse im Fruchtwasser aufgedeckt werden. Juristische Bedenken wegen eines Schwangerschaftsabbruchs aus eugenischer Indikation dürften nach einer festgestellten Chromosomenschädigung und nach Begutachtung durch einen Genetiker nicht mehr bestehen.

Da bislang beim Menschen nur Untersuchungen an Nachkommen in der F_1-Generation von Patienten, die mit Zytostatika und/oder ionisierenden Strahlen behandelt worden waren, angestellt wurden und die Größe der untersuchten Populationen zu gering war, muß man bei der Begutachtung von Langzeitschäden vor allem auf Tierexperimente zurückgreifen. Den Tierexperimenten zufolge ist nach Kontakt mit ionisierenden Strahlen mit Erbschäden zu rechnen. Neben einfachen Genmutationen (67, 125, 148) und numerischen Chromosomenaberrationen (67) sind vor allem Chromosomenmutationen beobachtet worden (46, 67, 86, 91, 119, 129, 132, 142, 148). Chromosomenmutationen nach ionisierenden Strahlen

sind darüberhinaus auch beim Menschen festgestellt worden (67, 150).

Bei der Nachkommenschaft äußerte sich diese Änderung der Erbmasse auf unterschiedliche Art und Weise. Mehrere Autoren beobachteten bei einem Teil der Nachkommenschaft von Mäusen in der F_1-Generation eine Semisterilität, d.h. eine gegenüber Kontrollgruppen geringere Zahl der Nachkommenschaft (26, 130).

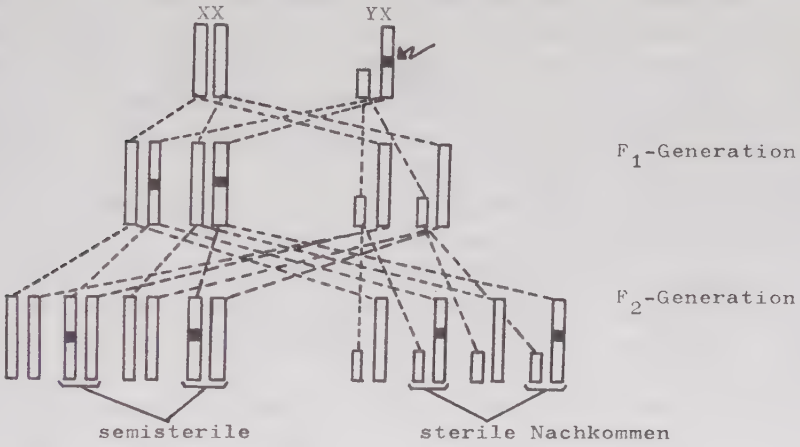
LYON gibt einen Anteil von 27% Semisterilen in der F_1-Generation an (90). Diese Tatsache wäre vielleicht noch nicht so bedenklich. Aber ein nicht unerheblicher Anteil der Nachkommen in der F_1-Generation wurde als vollkommen steril geschildert (26, 90).

BAEV gibt eine Zahl von 50% sterilen Männchen in der F_1-Generation an (10).

Diese Fertilitätsstörungen können durch die Auslösung X-chromosomaler Letalfaktoren verursacht werden. Da das geschädigte X-Chromosom von bestrahlten männlichen Keimzellen nur auf die weiblichen Nachkommen weitervererbt wird, zeigt sich eine Sterilität , die durch x-chromosomale Schäden verursacht ist, nur bei den weiblichen F_1-Nachkommen. LYON stellte in der F_2-Generation von bestrahlten Mäusemännchen fest, daß semisterile F_1-Weibchen wiederum semisterile Weibchen und sterile Männchen gebaren (90). Dies wäre durch einen X-chromosomalen Erbgang zu erklären, wie ihn folgende Abbildung aufzeigt.

Abb. 3

Die Weitervererbung eines X-chromosomalen "Sterilitätsfaktors".



Die von LYON gefundenen Translokationen bei den semisterilen F_1-Weibchen waren allerdings alle autosomal. Außerdem wurde Semisterilität auch bei F_1-Männchen schon beschrieben (10, 26). Da dies einem X-chromosomalen Erbgang widerspräche, scheint es noch andere autosomale Schädigungen zu geben. Die Chance, daß auf dem sehr viel kleineren Y-Chromosom Letalfaktoren auftreten, scheint von vornherein sehr viel geringer. Tatsächlich gibt es derartige Mutationen auch gar nicht (67). Darüberhinaus wäre selbst der Verlust des Y-Chromosoms kein Letalfaktor (140).

Bei homozygoten Nachkommen, die mit röntgenbestrahlten Mäusespermien gezeugt wurden, zeigten sich nicht nur ein um ein Drittel niedrigeres Körpergewicht im Vergleich zu Heterozygoten und ein leicht choreatisches Verhalten, sondern auch vollkommene Sterilität. Die Sterilität war durch eine Unfähigkeit zur Kopulation und durch pathologisch geformte Spermien bedingt. Homozygote Weibchen waren zwar in der Lage, ein oder zwei

Nachkommen zu zeugen, aber die Milchproduktion war spärlich und somit das Wachstum der Nachkommen vermindert (163).
Eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses, wie sie bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe beobachtet wurde (50), konnte bei den in der Literatur beschriebenen Fällen und unseren eigenen Beobachtungen nicht festgestellt werden. Der Grund hierfür könnte sein, daß auf der einen Seite die Angaben aus der Literatur sehr lückenhaft waren und auf der anderen Seite die untersuchte Population zu klein war.
Neben allgemeinen Schäden, die sich in einer verminderten Entwicklungsfähigkeit (64) oder einer Lebenszeitverkürzung (131) ausdrücken, zeigten sich im Tierexperiment auch konkrete, sichtbare Erbschäden, wie strahleninduzierte Skelettschäden (40, 41). Die Nachkommen stammen allerdings von postmeiotisch bestrahlten Keimzellen ab.
Eine Schädigung des Erbmaterials kann sich ebenso in einer Erhöhung der Letalfaktoren äußern. Dies ließ sich im Tierexperiment durch die hohe Zahl der Corpora lutea und den niedrigen Anteil der Implantationen oder Deziduomata feststellen. Dominante Letalfaktoren führen normalerweise innerhalb 24 h zum Tode der Frucht und sind somit schwerlich beim Menschen nachweisbar. Während dieser Zeit erzeugten aber nach Beobachtungen von BATEMAN bei Mäusen noch einige Eier mit nur einem Letalfaktor und 1/4 derjenigen Eier mit mehreren Letalfaktoren noch eine deziduomatöse Reaktion. Nach seiner Meinung lassen sich daher vielleicht zwei Klassen von Letalfaktoren unterscheiden, die er aber noch nicht näher definieren konnte. Der Absterbetermin der Zygote liegt dabei umso früher, etwa präimplantativ, je mehr Letalfaktoren der männlichen Keimzelle induziert worden waren (13). Bedenkt man dabei, daß die peri- (36) und die postnatale (131) Sterblichkeit in der F_1-Generation bestrahlter Tiere erhöht war, könnte sich theoretisch daraus ein abgestuftes Schädigungsmuster ergeben.

Nach Verabreichung von Zytostatika wurden ebenso Veränderungen der Erbmasse gefunden. Neben Punktmutationen (88) wurden vor allem Chromosomenmutationen durch alkylierende Stoffe, die sich

in dominanten Letalfaktoren äußerten, beschrieben (6, 12, 24, 29, 53, 88, 98, 116, 119, 122). Das gleiche wird auch von den Antimetaboliten berichtet (72). Alkylierende Substanzen verursachten ebenso partiell oder vollkommen sterile Nachkommen (30, 31, 90).

Stellen wir einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Tierexperimente, den Literaturberichten über Kinder, deren Väter mutagenen Einflüssen ausgesetzt waren, und unseren eigenen Beobachtungen an, so bietet sich auf den ersten Blick ein nicht in Übereinstimmung zu bringendes Bild. Denn entgegen den Tierexperimenten ist die Zahl der Spontanaborte bei den Literaturberichten nicht erhöht. Enden nach allgemeiner Schätzung ca. 15 - 20% aller Schwangerschaften in einem als solchen erkennbaren Abort (51), so beträgt die Frequenz spontaner Aborte nach Durchsicht der Literatur für Schwangerschaften, bei denen der Mann ionisierenden Strahlen ausgesetzt gewesen war, 6,8% und für Schwangerschaften, bei denen die Väter zytostatisch behandelt worden waren, nur 4% (siehe Tab. 6, 7, 8). Diese niedrigen Zahlen lassen sich dadurch erklären, daß die wenigsten Autoren die Zahl der Aborte in ihrer Arbeit erwähnten und somit eine große Dunkelziffer zu erwarten ist. Aber auch bei Untersuchungen, bei denen die Autoren diesen Aspekt beachteten, zeigte sich keine signifikante und eindeutige Erhöhung der Abortfrequenz. In diesem Zusammenhang sind besonders die schon erwähnten Untersuchungen von NEEL von Bedeutung (50). Auch die Untersuchungen von GREINER und MEYER (58, 97), von SANDEMAN (133), von SMITHERS et al. (111) und von GOLBY (57) ergaben nur eine Abortfrequenz nach Zytostatika- oder Strahlentherapie der Männer innerhalb der Normwerte. Lediglich eine Untersuchung von ORECKLIN ergab eine nach der Hodentumortherapie erhohte Frequenz von Aborten. Während vor der Therapie von 52 Patienten 4 Aborte gemeldet wurden, waren es nach der Therapie 6 Aborte von 28 Vätern (107). Da zum einen die Erhöhung nicht signifikant ist und zum anderen die untersuchte Population zu klein ist, wäre es leichtsinnig, hiermit Beweise liefern zu wollen. Die gleichen Prämissen gelten auch für unsere Befunde. Während vor der Behand-

lung der Hodentumoren keine der Ehefrauen einen Abort hatte, betrug das Verhältnis von Schwangerschaften zu spontanen Aborten nach der Behandlung 12:4. Schließt man einen der Aborte, der im 4. Schwangerschaftsmonat mit der Diagnose 'Zervixinsuffizienz' endete, aus der Berechnung aus, so ergibt sich rechnerisch immerhin noch ein Anteil von 25% Spontanaborten. Während im Tierexperiment eine erhöhte peri- und postnatale Sterblichkeit gefunden wurde (36, 131), berichtet die Literatur nur von einer Totgeburt (133). In unserem eigenen Kollektiv befanden sich zwei Frühgeburten (beide Mens VII), welche nach 1,5 bzw. 3 Stunden verstarben (Pat. Nr. 6).

In der Literatur sind nur 2 Fälle von kongenitalen Mißbildungen beschrieben worden. In dem ersten Fall handelt es sich um ein Kind mit einem Landon Down-Syndrom (Mongolismus) (107). Da die Eltern aber beide schon 35-40 Jahre alt waren und in diesem Alter die Häufigkeit 25% beträgt (51), so ist schon eine ausreichende Erklärung für den Erbschaden durch das relativ hohe Alter der Eltern gegeben. In diesem Fall ist es daher unwahrscheinlich, daß die kindliche Mißbildung Folge der Röntgentherapie nach Hodentumorbehandlung ist.

In dem zweiten Fall handelt es sich um ein Kind mit multiplen kongenitalen Fehlbildungen. Diese bestanden in einer Meningomyelomelozele in der oberen Lumbalregion (geschlossen), bilateral dislozierten Hüften und bilateralen talipes equinovarus (Klumpfüße). Außerdem bestanden mehrere nervale Ausfälle und Anomalien des Verdauungstraktes und der Blase. Der Vater war wegen einer Nierentransplantation mit Prednison und Azathioprin behandelt worden (150). Die genaue Ursache für eine Spina bifida ist noch nicht geklärt. Es werden Virusinfektionen und Strahlenschäden während der Schwangerschaft diskutiert. In einem Teil der Fälle kommt die Anomalie familiär gehäuft vor, was auf einen genetischen Schaden schliessen läßt (146). Außer einem Onkel mütterlicherseits, der an einem kongenitalen Hörschaden leidet, liegen keine katamnestische Hinweise auf Erbschäden vor. Da von Azathioprin bekannt ist, daß es strukturelle Chromosomenanomalien hervorrufen kann (72), ist hier ein genetischer Schaden

nicht auszuschließen. Unter den Nachkommen unserer Väter befindet sich ebenfalls ein Kind mit kongenitalen Mißbildungen in Form einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (Pat. Nr. 6). Der Vater hatte wegen eines Teratokarzinoms nach der Triple-drug-Intervall-Therapie mit Actinomycin D, Leukeran und Methotrexat (insgesamt 17 mg, 620 mg bzw. 310 mg) erhalten. Die Zeit zwischen Therapieende und Konzeption betrug 35 Monate.
Als Ursache für eine angeborene Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte können 1. ein Genschaden mit unregelmäßig dominantem Erbgang und 2. eine Embryopathie in Frage kommen (18). In der väterlichen Erblinie der Mutter des Kindes sind seit Generationen einige Fälle von Polydaktylie aufgetreten. Nach unseren Informationen bestehen aber keine kausalen Zusammenhänge zwischen Polydaktylie und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Zu diesem Erbschaden kann es aber kommen, wenn die sekundäre Gaumenbildung in der 8. und 10. Embryonalwoche gestört wird (117). Für die fragliche Zeit ist aber aus der Anamnese nichts bekannt. Da es sich z.B. beim Cyclophosphamid (Endoxan) - wie die Spermatogonienmutationen bei der Maus gezeigt haben - nicht um ein spezifisch postmeiotisch wirksames Mutagen handelt, so können auch noch nach der intermediären sterilen Phase dominante Letalmutationen weiter vererbt werden (24). Folglich kann auch in diesem Fall ein durch die Hodentumortherapie induzierter Erbschaden nicht ausgeschlossen werden.

Im Endergebnis stehen nach unseren Unterlagen 202 gesunde Kinder 3 Kindern mit kongenitalen Abweichungen gegenüber. Da bei dem Kind mit dem Landon Down-Syndrom die Röntgentherapie als Ursache für die Erbschädigung nahezu ausgeschlossen ist, bleiben nur noch zwei faßbare grobe Erbschäden gegenüber 202 gesunden Kindern. Dieses prozentuale Verhältnis entspricht aber der normalen Häufigkeit von schweren Mißbildungen bei Neugeborenen von 1-2% (146). Berücksichtigt man, daß sich bis zum 5. Lebensjahr die Zahl der diagnostizierten Fehlbildungen verdoppelt, so kann man gewiß nicht von einem gehäuften Auftreten schwerer kindlicher Mißbildungen nach Therapie mit Zytostatika oder ionisierenden Strahlen sprechen, soweit gewisse noch zu nennende Mindest-

sicherheitsvorkehrungen getroffen sind.
Dies kann und soll angesichts des geringen Zahlenmaterials kein abschließendes Urteil sein. Zu erforschen bleibt weiterhin, inwieweit bisher unbemerkt gebliebene kleine Erbschäden auftreten, wie dies einige tierexperimentelle Befunde andeuten.

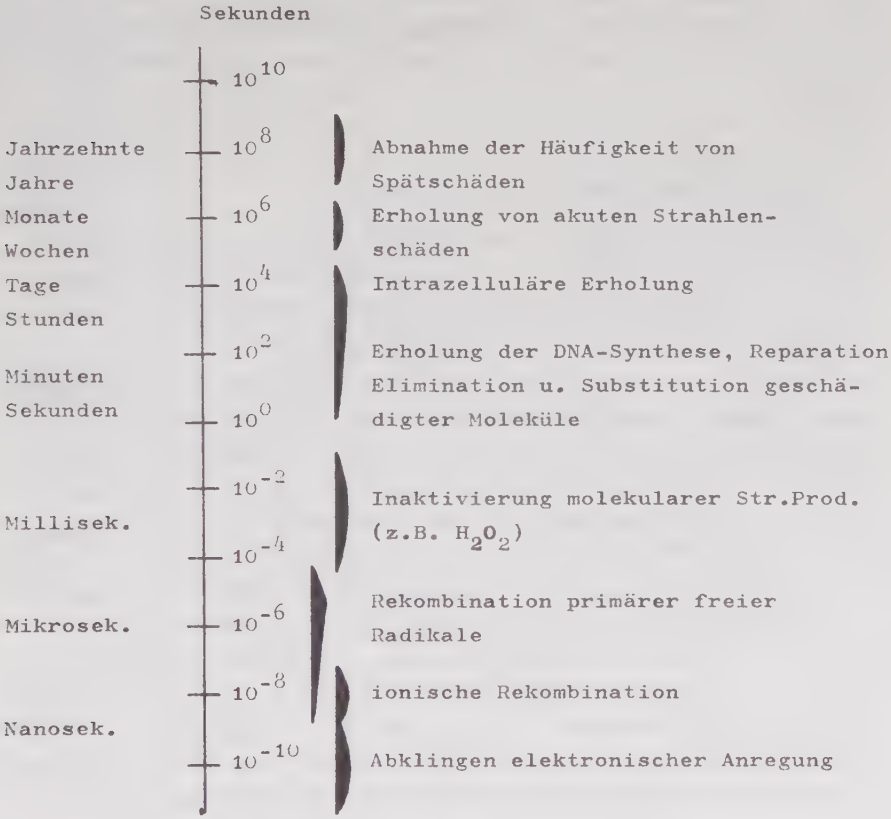
Wie ist es zu erklären, daß nach der vielfach untersuchten und bestätigten mutagenen Wirkung von ionisierenden Strahlen und Zytostatika keine hohe Rate an mißgebildeten Nachkommen verzeichnet wurde. Hier bieten intra- und extrazelluläre Repair- und Schutzmechanismen des Körpers eine Erklärung.

Die Mechanismen, die auf allen Ebenen eingreifen können, sind sehr zahlreich. Sie reichen von dem physikalischen Abklingen eines angeregten molekularen Zustandes und der Rekombination und Inaktivierung freier Radikale über Reparatur, Ausscheidung und Substitution organischer Molekel und die Heilung von Chromosomenbrüchen bis zu komplexen intrazellulären Erholungsvorgängen. Diese verschiedenen Prozesse beanspruchen extrem unterschiedliche Zeiträume, die zwischen Mikrosekunden und Jahren bis Jahrzehnten liegen (s. Abb. Nr. 4).

Abb. 4

Übersicht über die verschiedenen Restitutions-, Reparations- und Erholungsprozesse und ihre jeweilige Zeitdauer

(nach HUG, 67)



1948 beobachtete KELNER, daß die Überlebensrate UV-bestrahlter Bakterien bis zum 100.000fachen größer ist, wenn diese innerhalb einer gewissen Zeit nach UV-Einwirkung mit sichtbarem Licht bestrahlt werden. Bei den Bakterien konnte man eine erhebliche Reduktion der Mutationsfrequenz - gemessen an null-Punktmutationen - festellen. Das reaktivierende Licht hatte aber nur Einfluß auf Mutationen, die sich phänotypisch kurz nach der Bestrahlung ausdrückten, aber keinen oder nur geringen Effekt auf Mutationen, die phänotypisch erst nach längerer Zeit der Inkubation ausdrückten (75). Hier werden gleich auch die Grenzen zellulärer Repairmechanismen aufgezeigt.

LIEBERMANN et al. zeigten, daß auch Säugetierzellen in Kultur imstande sind, DNA-Schäden zu reparieren, seien sie hervorgerufen durch UV-Licht, durch ionisierende Strahlen oder durch sogenannte alkylierende Agentien (87).

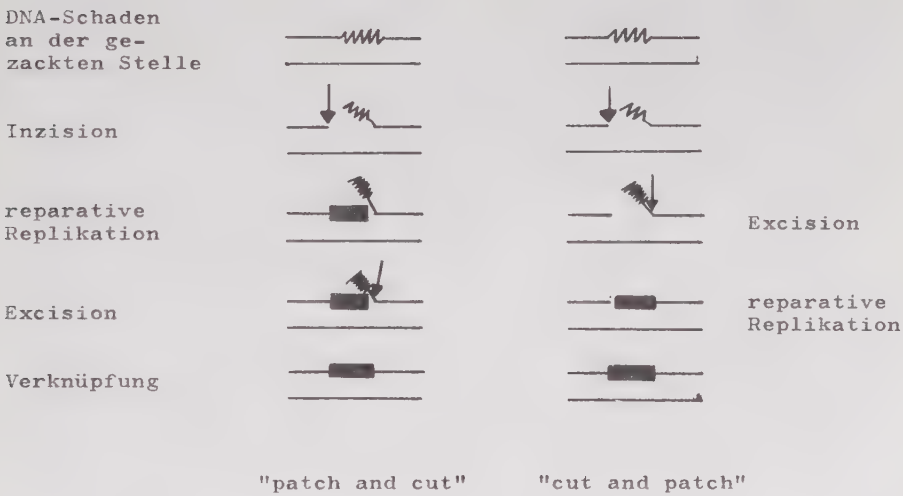
Über die Art und Weise, wie die Strahlenschäden der DNA in der lebenden Zelle restituiert und repariert werden, bestehen viele Erklärungsmodelle. Als wahrscheinlichstes gilt zur Zeit folgendes in Abb. 5 dargestelltes Schema. Die Reparation kann nur in der doppelsträngigen DNA erfolgen, wenn die dem Defekt gegenüberliegende Stelle des Zwillingsfadens intakt ist. Der Defekt, z.B. ein Thymin-Dimer, führt zu einer strukturellen Deformation des Molekülfadens, an dem die beteiligten Enzyme angreifen können. Eine spezifische Endonuklease durchtrennt zunächst den DNA-Faden an einer Seite des Defektes (Inzision). Unter Beteiligung der (Kornbergschen) Polymerase erfolgt nun die Neusynthese des defekten Fadenstückes, wobei die Nukleotide in der richtigen Anordnung eingefügt werden, die durch die Basensequenz an der gegenüberliegenden Stelle des DNA-Stranges diktiert wird. Eine besondere funktionelle Gruppe der Polymerase wirkt als Exonuklease und schneidet dann die fehlerhafte Stelle zusammen mit einigen benachbarten Nukleotiden heraus (Excision) und schließlich fügt eine Ligase den Faden zusammen. Dieser Vorgang wird mit dem Begriff "patch and cut" benannt. Als Alternative wird diesem der sogenannte "cut and patch"-Mechanismus gegenübergestellt. Hier folgt der Inzision sofort die Excision und

Degradation des defekten Stückes und erst dann wird die Lücke durch Replikation geschlossen (67, 73).

Abb. 5

Schematische Darstellung der Reparation von DNA-Schäden

(nach HUG, 67)

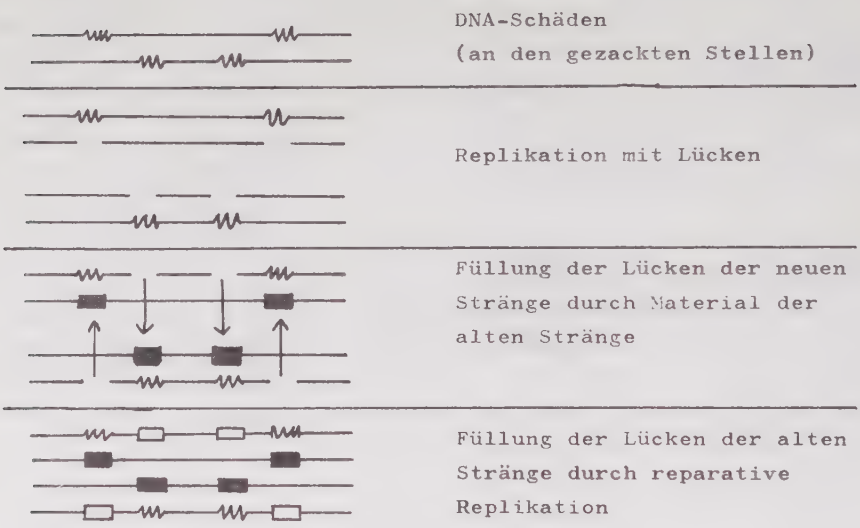


Neuerdings nimmt man an, daß die Zelle weitere Möglichkeiten zur Wahrung ihrer genetischen Integrität hat, die man Rekombinationsreparation oder postreplikative Reparation nennt. Bei der ersten DNA-Replikation nach Bestrahlung führt jeder lokale Defekt an der entsprechenden Stelle des neugebildeten Stranges zu einem Ausfall. Durch einen Austausch von Stücken soll es dann zur Bildung von intakten Doppelsträngen kommen (s. Abb. 6).

Abb. 6

Schematische Darstellung der Beseitigung von DNA-Schäden durch Rekombination

(nach HUG, 67)



Auf diese Art und Weise werden molekulare Veränderungen der DNA, die zu Mutationen führen, aber auch die DNA-Replikation und die Synthese der Boten-RNA blockieren können, zum größten Teil beseitigt. Dies scheint eine generelle Eigenschaft lebender Zellen zu sein, die zur Wahrung ihrer genetischen Integrität nötig ist und die wohl während der Evolution genetisch fixiert wurde. Sie hält so die spontane Mutationsrate auf einer mit dem Weiterbestand der Art vertretbaren Höhe. Die Fähigkeit zur Reparation ist aber nicht nur auf Strahlenschäden beschränkt, sondern umfaßt auch molekulare Veränderungen durch chemische Stoffe (67).

Das Überleben von Zellen mit Chromosomenaberrationen wird wesentlich vom jeweiligen Zelltyp bestimmt. In stark proliferierenden Geweben wie den Testes fällt schon in den ersten Stunden und Tagen post radiationem die Zahl der Zellen mit Aberrationen stark ab. Die Elimination chromosomal geschädigter Zellen findet höchstwahrscheinlich vor allem während der Zellteilung statt und in um so größerem Ausmaß, je mehr die jeweilige Chromosomenaberration den normalen Ablauf der Zellteilung stört (67). Ist die Möglichkeit zur Chromosomenreparation nun gestört, so verhindern diese die weitere Ausreifung der Zellen. Dies beobachteten PEARSON et al. bei einem 35-jährigen Mann, der eine reduzierte Fähigkeit zur Reparation strahleninduzierter DNA-Brüche aufwies. Bei ihm war die Fähigkeit, während der ersten meiotischen Prophase Chiasmata zu bilden, gestört. Dies führte dazu, daß die folgenden meiotischen und spermatogenetischen Prozesse zusammenbrachen (109).

FORD et al. untersuchten, inwieweit in Mäusespermatogonien die Frequenz induzierter Translokationen mit der Frequenz Semisterieler oder dominanter Letalfaktoren bei der Nachkommenschaft korrelierte. Sie fanden, daß Translokationen häufiger auftraten als die Zahl der Semisterilen und dominanter Letalfaktoren. Dies implizierte einen selektiven Prozeß zwischen Metaphase in der primären Spermatocyte und der Befruchtung. Der Selektionsmechanismus blieb für die Autoren noch unsicher. Sie glauben aber, daß ein selektiver Prozeß eher bei diploiden als bei haploiden Genomen stattfindet (46).

JACKSON kommt nach seinen Untersuchungen über die Wirkung alkylierender Substanzen auf die Fertilität zu dem Ergebnis, daß der einzigartige meiotische Prozeß wohl als effektiver Filter für beschädigte Zellen funktioniere. Die Erholung von mutagenen Effekten bei Spermatogonien von Säugern sei aber eine unsichere Sache (70).

RÖHRBORN und BASLER stellten bei cytogenetischen Untersuchungen an Säugetieren fest, daß die Toxizität und Mutagenität von Cyclophosphamid, Isophosphamid und Trophosphamid zu einer Hemmung der Spermiogenese führt, so daß sich die germinalen Zellen

mit Chromosomenaberrationen nicht weiterentwickeln und daher nur wenige Metaphasenzellen mit Schäden entdeckt wurden (124).

Neben der DNA-Reparation und dem "meiotischen Filter" scheint es noch eine weitere Möglichkeit des Körpers zu geben, die Weitervererbung von Chromosomenschäden zu verhindern.
Ein Vergleich zwischen verschiedenen Spezies bei der Induktion von dominanten Letalen nach Bestrahlung postmeiotischer Stadien bei Mäusen, Ratten, Hamstern und Guinea-Schweinen zeigte, daß postimplantative Eiverluste als erstes Indiz für dominante Letalfaktoren gehalten werden müssen (9, 113, 143).

Nach BATEMAN liegt der Absterbetermin der Zygote um so früher (etwa präimplantativ) je mehr Letalfaktoren der männlichen Keimzelle induziert waren (13).
Diese Ergebnisse aus Tierexperimenten bestätigen viele Kliniker nach Beobachtungen und Untersuchungen beim Menschen.

Die Aberrationen sind in der Mehrzahl der Fälle auf einen fehlerhaften Ablauf der Gametogenese zurückzuführen. In einigen Fällen findet sich eine genetische Prädisposition, in der Regel jedoch zeigen diese Ereignisse kein überdurchschnittliches Risiko für folgende Schwangerschaften an. Bei wiederholten Fehlgeburten ohne faßbare funktionelle oder morphologische Anomalien bei der Frau besteht jedoch der Verdacht, daß die Aborte durch vererbbare Chromosomenaberrationen ausgelöst werden. Besonders wahrscheinlich wird dies, wenn neben mehreren Aborten auch ein mißgebildetes Kind geboren wird (51).

BREUKER et al. führten Chromosomenuntersuchungen bei 78 Ehepaaren mit wiederholten Aborten durch. Es wurden 141 Karyogramme von 78 Frauen und 63 Männern angefertigt. Vererbbare Chromosomenaberrationen waren bei 7 (5%) der Patienten - zufälligerweise alles Frauen - die Ursache für die wiederholten Fehlgeburten (22).

LARSON et al. sahen die karyotypischen Daten von 825 spontanen Aborten (510 therapeutische Aborte und 52 Fälle einer trophoblastischen Erkrankung) durch und korrelierten diese. Von den 825 Karyotypen bei spontanen Aborten hatten 194 eine oder mehrere

chromosomale Abnormalitäten. In einer anderen Untersuchung von 770 Aborten hatten sie 170 abnormale Chromosomen gefunden. Die durchschnittliche Häufigkeit chromosomaler Abnormalitäten betrug ungefähr 22,1% (79).

CARR untersuchte ebenfalls die Chromosomen bei nichtselektierten spontanen Aborten und fand bei 50 von 227 Präparaten Chromosomenanomalien. Dies entspricht einer Häufigkeit von 22%, die sich ungefähr mit den Angaben von LARSON et al. deckt (27).
Es wird geschätzt, daß ungefähr 2,3% (164) bis 3% (39) der "normalen Schwangerschaften" chromosomale Aberrationen haben und daß 85% von diesen zum Abort führen (39). Die unterschiedlichen Resultate liegen aber zwischen 0-14% Anomalien (27a).

CARR gibt an, daß die Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei spontanen Aborten rund 50mal höher sei als bei lebendgeborenen Kindern (27). So verhindern die spontanen Aborte in nicht zu geringem Ausmaß die Weitergabe von Erbschäden.

Bisher wurde fast nur über chromosomale Schäden gesprochen. Diese scheinen bis zu einem gewissen Grad entweder repariert zu werden oder nicht weiter entwicklungsfähig zu sein. Überwinden sie diese Schutzbarrieren, so kommt es meist zu Schäden größeren Ausmaßes. Punktmutationen hingegen sind genetische Änderungen, die sich nicht unmittelbar am Patienten bemerkbar machen, aber trotzdem eine Schädigung mit sich bringen (148).

Erbschäden, die nicht durch grobe chromosomale Aberrationen feststellbar sind, scheinen sich aber mit Hilfe des Schwester-Chromatid-Austausches (SCE) erfassen zu lassen. Der SCE ist ein zellulärer Repairmechanismus und beinhaltet einen symmetrischen Austausch zwischen Schwesterchromatiden an einem Lokus, woraus aber keine Veränderung der allgemeinen Chromosomenmorphologie resultiert. Solche Austauschvorgänge wurden erstmalig von TAYLOR (151) bei seinen Studien von Pflanzenchromosomen entdeckt. Spätere Studien zeigten, daß viele der in autoradiographischen Experimenten beobachteten SCE's durch die Strahlung des inkorporierten Tritiums induziert worden waren (23). Andere Wissenschaftler fanden, daß die Frequenz an SCE's bei Zellen, die

Röntgenstrahlen (93), ultravioletem Licht (125) und gewissen chemischen Mutagenen (74) ausgesetzt worden waren, erhöht war. Mit der Zeit wurden aber Techniken entwickelt, die es erlaubten, ohne den Gebrauch von Radioisotopen oder Autoradiographie zwischen Schwesterchromatiden zu unterscheiden. Dies wird mit Hilfe der 5-bromo-desoxyuridin (BRDU) Methode erreicht, wobei die Zellen dem BRDU ausgesetzt werden und sich später nach Anfärbung mit Giemsa oder anderen fluoreszierenden Stoffen unterschiedlich darstellen. Die Frequenz an SCE's scheint dabei mit der Länge der Chromosomen und der Konzentration des BRDU's im Kulturmedium zu korrelieren (101). Obwohl der Schwester-Chromatid-Austausch auch bei mit BRDU behandelten Zellen gefunden wurde, bemerkte LATT aber einen vierfachen Anstieg an SCE's bei mit BRDU behandelten menschlichen Lymphozyten, die dem chemischen Mutagen Mitomycin C mit einer Dosis ausgesetzt waren, die nur eine niedrige Frequenz (0,07 pro Zelle) an Chromatidaberrationen hervorrief (80). PERRY und EVANS bestätigten diese Ergebnisse (110). Nach ihrer Meinung sind die Frequenzen an SCE's ein empfindlicheres Anzeichen für chromosmale Schäden als die Häufigkeiten an groben chromosomalen Aberrationen. Die neuen Techniken, um die SCE's zu entdecken, würden eine einfache, verläßliche und hochsensitive Methode für die Suche nach chromosomaler Mutagenität von Umweltagentien bieten.

CARRANO et al. bemerkten ebenso ein lineares Ansteigen sowohl der SCE's als auch der Mutationen nach Anwendung verschiedener mutagener Chemikalien. Es zeigte sich aber, daß das Verhältnis von SCE's zu Mutationen nicht gleichbleibend, sondern von der Species, dem Gewebe, der Dosisrate und anderen Faktoren abhängig war. Bei Extrapolationen der in vitro Ergebnisse auf in vivo Verhältnisse bestünde vielleicht die Möglichkeit, Mutationsraten beim Menschen von SCE-Daten zu erhalten (28).

RODIN und CLEAVER (120) halten die SCE's auch für sensitive Indikatoren von chromosomalen Schäden. Aufgrund einiger Unterschiede in der Häufigkeit von SCE's und chromosomalen Aberrationen glauben sie, daß die SCE's das Resultat fundamental unterschiedlicher zellulärer Vorgänge und Läsionen seien als die Aberrationen.

Als Unterschiede wurden bisher unter anderem festgestellt, daß SCE's in hoher Frequenz durch Dosen von Chemikalien erzeugt wurden, bei denen nur wenige Aberrationen auftraten, daß SCE's nicht besonders erhöht sind bei niedrigen Dosen von ionisierenden Strahlen, bei denen aber Aberrationen häufig sind und daß SCE's in keiner erkennbaren Art mit erhöhten Aberrationen bei menschlichen Krankheiten korrelieren wie Bloom's Syndrom (SCE sehr hoch), Ataxia teleangiectatica (SCE normal) und Fanconis Anaemie (SCE niedrig).
Da chromosomale Aberrationen häufig mit Zelltod assoziiert sind, könnten nach Meinung von RODIN und CLEAVER (120) SCE's repräsentativer sein für Ausgänge, bei denen die Zellen einschließlich einer gewissen Mutagenität überleben. Somit könnten SCE's als Indikatoren für Erbschäden gelten, die nicht durch grobe chromosomale Aberrationen feststellbar sind.

Induzierte Erbschäden sind in den seltensten Fällen als dominante Mutationen in der F_1-Filialgeneration zu erwarten (107). Als viel häufigere rezessive Mutationen werden sie erst in späteren Generationen manifest, ihre destruktive Wirkung ist aber nicht minder gefahrvoll. Jeder den Vitalitätswert auch nur geringfügig herabsetzenden Mutation entspricht in der Generationsfolge ein "genetischer Tod" und schon die Überträger in den dazwischen liegenden Generationen können in ihrer Lebenseignung mehr oder minder stark eingeschränkt sein (88). Individuen, die ein geschädigtes rezessives Gen tragen, sind weniger lebensfähig und anfälliger für verschiedene Krankheiten (148).

RUSSELL kommt aufgrund seiner Forschungsergebnisse an Nachkommen bestrahlter Mäuse zu dem Schluß, daß mit einer Lebenszeitverkürzung bei der Nachkommenschaft zu rechnen ist. Diese beträgt ungefähr 10-100% der Lebenszeitverkürzung, die die bestrahlten Lebewesen selber erleiden (131).

Nach der Meinung der Genetiker resultiert aus einer schädlichen rezessiven Mutation das Äquivalent eines toten Menschen. Wenn die Population keine Inzucht ist, wird dieser "äquivalente Tod" in einigen Generationen nicht auftreten. Ein "äquivalenter Tod"

bedeutet nicht notwendigerweise einen einzelnen biologischen Tod, sondern kann eine Reihe von kleinen Defekten bei mehreren Individuen sein, die zusammen genommen, "äquivalent" zu einem einzelnen Tod sind. Aber die Nummer eins wird erst durch die Summation unzähliger zukünftiger Generationen erreicht. Für endliche Summationszahlen ist der Wert kleiner. Das Langzeitrisiko ist daher nicht für den Patienten oder seine Familie da, sondern für die Bevölkerung als Ganzes (112). Dieser gesamtgesellschaftlichen Verantwortung muß man sich bewußt sein.

9. KONSEQUENZEN FÜR DIE BERATUNG VON MÄNNERN, DIE NACH DER BEHANDLUNG EINES MALIGNEN HODENTUMORS KINDER ZEUGEN WOLLEN

Welche Konsequenzen sind also für den Kliniker und welche für die Patienten zu ziehen? Das Bestreben des Klinikers sollte natürlich in erster Linie sein, das Leben des Patienten zu erhalten und eine Therapie durchzuführen, wie es die Schwere des Krankheitsbildes erfordert. Er kann aber präventiv versuchen, durch eine sorgfältige Bleiabdeckung der Resthoden die Strahlenbelastung möglichst gering zu halten. Dies ist leider noch nicht in allen Kliniken eine Selbstverständlichkeit. Die Strahlenbelastung kann durch die Verwendung von Halbschattentrimmern, quellennahe 2 mm starke 20 x 30 cm große Bleiabdeckung der Inguinalregion, quellenferne Gesäßabdeckung und einer Hodenschutzkapsel (1 mm Pb-Gleichwert) um insgesamt 58% reduziert werden, wie SCHUMANN et al. bei ihren Untersuchungen feststellten (139).

SCHMITT und GLAESER fanden, daß der Streuanteil von Elektronen-Linear- oder Kreisbeschleunigern gegenüber Co^{60}-Anlagen um 25% reduziert werden kann (140). Werden dazu noch Gonadenkapseln angewandt, beträgt der Anteil der Streustrahlung, die den Hoden erreicht, nur noch 2,5% (37).

Den Eltern ist zu raten, während und nach der Therapie einen Konzeptionsschutz für die prästerile Zeit einzuhalten, da in dieser Zeit Spermien zur Befruchtung gelangen könnten, die in postmeiotischen Stadien geschädigt wurden.

RÖHRBORN weist darauf hin, daß eine Konzeptionsverhütung beim Mann während der ersten drei Monate nach der Behandlung dazu ausreicht, um genetische Therapieschäden auszumerzen, die von spezifisch postmeiotisch wirkenden Mutagenen verursacht worden waren (121). Andere Autoren halten einen längeren Konzeptionsschutz für notwendig.

SMITHERS hält einen Konzeptionsschutz von 12 Monaten und ORECKLIN sogar 18 Monate für erforderlich (147, 107).

DELBRÜCK et al. empfehlen ihren Patienten, die Gonadendosen von 300-500 rad erhielten, eine Zeugungskarenz von 1-2 Jahren (37).

Da viele Mutagene auch auf prämeiotische Keimzellstadien einen schädigenden Einfluß ausüben, wäre ein möglichst langer Konzeptionsschutz zu empfehlen. Da bei zytostatisch behandelten Patienten im Durchschnitt die Fertilität erst nach 2 Jahren zurückgekommen ist, möchte der Autor vorschlagen, in diesen 2 Jahren nach der Behandlung einen Konzeptionsschutz vorzunehmen, weil nach Rückkehr der Fertilität nach einer sterilen Phase mit einer neuen Generation von Keimzellen zu rechnen ist, die weniger geschädigt zu sein scheint (128).

Was kann man tun, wenn es schon vor Ablauf dieser zwei Jahre zu einer Schwangerschaft gekommen ist, oder wenn man die Geburt eines fehlgebildeten Kindes verhindern möchte?
Zur Aufdeckung zahlenmäßiger und grober chromosomaler Veränderungen kann man die pränatale Chromosomenanalyse nach Amniozentese einsetzen. Voraussetzung für die pränatale Diagnostik genetischer Defekte ist die Gewinnung einer ausreichenden Menge keimfreien Fruchtwassers mit vitalen fetalen Zellen. Als günstigster Termin hat sich die 14.-16. Schwangerschaftswoche erwiesen. In allen für eine Chromosomenanalyse entnommenen Fruchtwasserproben scheint die Bestimmung des alpha-Fetoproteins zur Diagnose einer dorsalen Schlußstörung (Myelomeningocele) sowie der Anenzephalie (letztere auch durch Ultraschalldiagnostik) sinnvoll zu sein (33). Eine Tabelle über pränatal diagnostizierbare Erbleiden findet sich bei Fuhrmann (89, S. 87/88).
Obwohl die zytogenetische Untersuchung oft mehr als 4 Wochen dauert, bietet eine gegebenenfalls indizierte Schwangerschaftsunterbrechung von seiten des Gestationsalters keine wesentlichen Schwierigkeiten. Eine Kontrolle der Richtigkeit der Untersuchungen ergab bei einer amerikanisch-kanadischen Statistik, daß in 99,6% der Fälle ein richtiges Ergebnis vorlag (33).
Da nach Angaben von Prof. Schwinger, Gerichtsmedizin Bonn, die Chromosomenanalysen aber sehr zeitraubend sind, die vorhandenen Institute in der BRD schon überlastet sind und die Chance, Chromosomenschäden zu entdecken sehr gering ist, kann die pränatale Chromosomenanalyse nicht als Routinediagnostikum einge-

setzt werden. Sie sollte daher solchen Fällen überlassen bleiben, bei denen weitere Hinweise aus der Familien- und Schwangerschaftsanamnese für die vermehrte Gefahr eines kindlichen Schadens sprechen.

Welche rechtlichen Voraussetzungen bestehen nun zum Schwangerschaftsabbruch aus eugenischer Indikation?

Beim Schwangerschaftsabbruch durch den Arzt verlangt das Gesetz neben der Einwilligung der Patientin zusätzlich noch das Vorliegen einer zulässigen Indikation, ferner die Durchführung von Beratungs- und Feststellungsmaßnahmen. Die Einwilligung der Patientin allein ist somit nicht ausreichend. Nach derzeitig geltendem Recht ist ein Arzt, der eine Schwangerschaft beendet, nicht strafbar, wenn u.a. nach ärztlicher Erkenntnis eine eugenische (auch embryopathische oder kindliche) Indikation (§ 218a Abs. 2 Nr. 1 StGB) vorliegt.
Bei der eugenischen Indikation wird vorausgesetzt, daß "dringende Gründe für die Annahme sprechen, daß das Kind infolge einer Erbanlage oder schädlicher Einflüsse vor der Geburt an einer nicht behebbaren Schädigung seines Gesundheitszustandes leiden würde, die so schwer wiegt, daß von der Schwangeren die Fortsetzung der Schwangerschaft nicht verlangt werden kann." (138). Wiederum nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft muß es wahrscheinlich sein, daß das Kind entweder nur kurze Zeit lebensfähig sein wird oder schwere und irreparable körperliche und psychische Schädigungen, die nicht behebbar sind, zu erwarten sind. Besteht die Möglichkeit einer Heilung oder Korrektur (z.B. bei einem Wolfsrachen) ist ein Schwangerschaftsabbruch nicht zulässig (149).
Da auf der einen Seite dringende Gründe für eine Schädigung des Kindes sprechen müssen, auf der anderen Seite aber prognostische Angaben nie exakt gemacht werden können, wurde versucht, Mindestquoten für den Grad der Wahrscheinlichkeit einer Schädigung festzusetzen. Demnach muß der Grad der Wahrscheinlichkeit eines kindlichen Schadens mindestens 50% betragen, da ein niedrigeres Schädigungsrisiko nicht mit dem hohen Rechtswert, den die gesun-

den menschlichen Früchte darstellen, deren Vernichtung mit in Kauf genommen würde, vereinbart werden kann (149). Generell besteht nicht solch ein hohes Risiko für Kinder, deren Väter im Rahmen einer Hodentumortherapie mit Röntgenstrahlen oder Zytostatika behandelt wurden. Dies geht aus den Daten der Literatur und unseren eigenen Beobachtungen hervor. Dies beschränkt sich aber nur auf sichtbare Schäden und gröbere Mißbildungen, die der Gesetzgeber allein als Indikation für eine Schwangerschaftsunterbrechung gelten läßt. Für den Fall aber, daß bei einer pränatalen Chromosomenanalyse und Beratung durch einen erfahrenen Genetiker das Schädigungsrisiko als ausreichend hoch erachtet wird, wäre den Eltern zu einem Schwangerschaftsabbruch zu raten.

Als sozusagen prophylaktische Maßnahme, um durch die Therapie bedingte mögliche Erbschäden zu verhindern, wäre eine Spermakonservierung geeignet. Dabei würde, falls die Zeit es zuläßt, vor der Semikastration oder spätestens vor Beginn der zytostatischen und/oder Röntgentherapie festgestellt werden, ob das Sperma für die Konservierung geeignet ist. Ist dies der Fall, so legt man für den betreffenden Mann in der Spermabank ein Spermadepot an. Dabei wird der Samen auf - 196°C tiefgefroren und in Spezialbehältern aufbewahrt. Nach den bisherigen Erfahrungen sind die Spermien unbegrenzt lagerfähig. Wird von dem Ehepaar zu einem späteren Zeitpunkt ein Kind gewünscht, so kann die homologe Insemination vorgenommen werden. Wenn für das verwendete Sperma und für die Fortpflanzungsfähigkeit der Frau gute Voraussetzungen vorliegen, kommt es in etwa 60-70% zu einer Schwangerschaft.
Wird für die Insemination tiefgerorenes Sperma verwandt, so ist nach umfangreichen veterinärspezifischen Erfahrungen nicht mit einem komplikationsreicheren Verlauf der Schwangerschaft oder mit einer höheren Rate an mißgebildeten Nachkommen zu rechnen. Die bislang in der Humanmedizin gemachten Erfahrungen deuten darauf hin, daß die richtig durchgeführte Spermauntersuchung keine schädlichen Auswirkungen hat (163).

Eine prophylaktische Maßnahme allgemeinerer Art befindet sich leider noch im Experimentierstadium. Es sind dies Chemoprotektoren, die die Fähigkeit haben, die mutagene Wirkung ionisierender Strahlen oder bestimmter Chemotherapeutika zu vermindern. Die Wirksamkeit von SH-Verbindungen (insbesondere L-Cystein und Acetylhomocystein-thiolacton = Reducdyn) als Strahlenschutzsubstanzen ist schon seit längerem bekannt (vgl. Übersicht bei BACKER, 8).

GEBHART untersuchte die Radioprotektoren L-Cystein, Cysteamin und Aminoäthylisothiouronium (AET) sowie die Aminosäuren L-Alanin, L-Arginin, L-Asparagin, L-Glutaminsäure, L-Histidin und L-Methionin auf ihre Schutzwirkung gegen die chromosomenaberrationsauslösende (= clastogene) Aktivität chemischer Mutagene an menschlichen Lymphocytenkulturen (52). Als Testaberrationsinduktoren dienten Myleran, Trenimon und 8-Hydroxychinolsulfat. Einen eindeutigen Schutzeffekt gegen die aberrationsauslösende Wirkung aller Test-Clastogene hatten nur die drei Radioprotektoren und L-Asparagin, während die anderen Aminosäuren nur gegenüber bestimmten mutagenen Testsubstanzen eine Schutzwirkung zeigten. Zur Entfaltung einer deutlichen Schutzwirkung mußten die Protektorsubstanzen in starkem Überschuß vorhanden sein. Die Protektoreffektivität war aber nur begrenzt dosisabhängig. Auch zeigten die Test-Protektoren eine unterschiedliche Effektivität in Abhängigkeit von der Phase des Zellzyklus, in der sie auf die Chromosomen einwirkten. Die größte Wirkung zeigte sich bei gleichzeitiger Applikation von Protektor und Clastogen. Eine Nachbehandlung mit den Schutzstoffen unmittelbar nach Absetzen des Clastogens erwies sich mit Ausnahme des AET's als erheblich weniger wirksam.

Die Untersuchungen von BACH und JOHNSEN (7) über die Schutzwirkung von Polyaminen lassen auch die Aminogruppen als wichtiger Bestandteil anwendbarer Protektoren erscheinen.

Die Benutzung von Chemoprotektoren in der Praxis erscheint in absehbarer Zeit durchaus möglich. Vorher sind nach Ansicht von GEBHART (52) allerdings noch umfangreiche systematische Untersuchungen zur "idealen" chemischen Struktur praktisch einsetzbarer Protektoren erforderlich.

Zusammenfassend wäre folgende Vorgehensweise bei Patienten, die wegen eines malignen Hodentumors radiologisch und/oder zytostatisch behandelt werden sollen und Kinderwunsch haben, zu empfehlen:

- Beschränkung der Strahlen- und Zytostatikatherapie auf die therapeutisch notwendigen Dosen,
- Anwendung des größtmöglichen Strahlenschutzes mit Bleiplatten und Hodenkapseln,
- eine Samenkonservierung, falls dies zeitlich möglich ist,
- Konzeptionsschutz für 2 Jahre nach dem Behandlungsende und
- pränatale Diagnostik, falls weitere belastende Faktoren, wie hohes Alter der Mutter, Erbkrankheiten in der Familie etc. vorliegen.

Beachtet der behandelnde Arzt diese Kriterien und Vorgehensweisen, so ist nach den bisherigen Erfahrungen das Risiko für schwere Erbschäden und Fehlbildungen bei den Kindern nicht überdurchschnittlich erhöht. Über das Vorhandensein und Ausmaß minimaler Schäden, auch bei nachfolgenden Generationen, konnte keine abschließende Aussage gemacht werden. Dies muß Aufgabe folgender Untersuchungen sein.

10. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde untersucht, inwieweit die Therapie maligner Hodentumoren mit Zytostatika und/oder ionisierenden Strahlen für die Nachkommenschaft dieser Männer negative Auswirkungen hat. Einleitend wurde der Einfluß der Therapie maligner Hodentumoren auf die Fertilität dargestellt. Nach Schilderung des normalen Ablaufs der Speramtogenese wurde über die Beeinflussung des Keimepithels und der Spermatozoen durch ionisierende Strahlen und Zytostatika sowie über Dauer und Verlauf der Erholungsphase von solchen Schädigungen berichtet.
Es wurden von uns die Nachkommen von 6 Vätern untersucht, die wegen eines malignen Hodentumors semikastriert, lymphadenektomiert und je nach Tumorart, radiologisch oder zytostatisch behandelt worden waren. Das Augenmerk richtete sich auf die Feststellung von eventuellen Erbfehlern, die durch die Hodentumorbehandlung hätten verursacht sein können.
Alle untersuchten Nachkommen waren aus der F_1-Generation. Es fand sich gegenüber der Norm von 15-20% erhöhte Frequenz an Aborten in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten bei den Ehefrauen behandelter Männer von 25%. Zwei Kinder kamen als Frühgeburten im VII. SSM. auf die Welt und verstarben nach 1,5 bzw. 3 Stunden. Eines dieser frühgeborenen Kinder hatte eine kongenitale Fehlbildung in Form einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Der Vater war wegen eines Teratokarzinoms semikastriert und lymphadenektomiert worden und erhielt eine 'Triple-drug-Therapie' (Actinomycin D, Leukeran, Methotrexat). Die Zeit zwischen Therapieende und Konzeption betrug 35 Monate. Die restlichen sieben, nach der Behandlung gezeugten Kinder der Patienten waren alle gesund.

Zur Einordnung der gefundenen Ergebnisse wurde über die in der Literatur mitgeteilten Schädigungen des genetischen Materials im Tierexperiment und über Kinder, deren Väter ionisierenden Strahlen und/oder Zytostatika ausgesetzt waren, berichtet. Während im Tierexperiment schädliche Auswirkungen auf die Nachkommen festgestellt werden konnten, ließ sich dies mit dem

vorhandenden Quellenmaterial beim Menschen nicht nachweisen. Die Rate der Spontanaborte lag sogar unterhalb der Norm. Daraufhin wurden Schutzmechanismen des Körpers gegen die Weitergabe von Erbschäden vorgestellt.
Im Endergebnis stehen nach unseren Unterlagen 202 gesunde Kinder 2 Kindern mit kongenitalen Fehlbildungen, die auf den Einfluß ionisierender Strahlen oder Zytostatika zurückgeführt werden könnten, gegenüber. Das prozentuale Verhältnis entspricht der normalen Häufigkeit von schweren Mißbildungen von 1-2%.

Daher kann man nicht von einem gehäuften Auftreten schwerer Fehlbildungen nach Therapie mit Zytostatika und/oder ionisierenden Strahlen sprechen, soweit gewisse Mindestsicherheitsvorkehrungen getroffen werden.

Da aufgrund des begrenzten Zahlenmaterials keine endgültige Aussage getroffen werden kann, und Tierversuche die Möglichkeit der Übertragung kleinerer Erbschäden auf spätere Generationen andeuten, wird folgende Vorgehensweise bei Patienten empfohlen, die wegen eines malignen Hodentumors radiologisch und/oder zytostatisch behandelt werden sollen und Kinderwunsch haben:

- eine Samenkonservierung vor dem Therapiebeginn, falls dies zeitlich möglich ist,
- Beschränkung der Strahlen- und Zytostatikatherapie auf die therapeutisch notwendigen Dosen,
- Anwendung des größtmöglichen Strahlenschutzes mit Bleiplatten und Hodenkapseln,
- ein Konzeptionsschutz für 2 Jahre nach dem Behandlungsende und
- pränatale Diagnostik, falls weiter belastende Faktoren, wie hohes Alter der Mutter, Erbkrankheiten in der Familie etc. vorliegen.

11. LITERATUR

1. Alderson, S.W.; Canzl, L.; Rollins, M.:

An instrumental phantom system for analog computation of treatment plans.
Amer. J. Roentgenol. 87:185, 1962

2. Amelar, R.D.; Dubin, L.; Hotchkiss, R.S.:

Restoration of fertility following unilateral orchiectomy and radiation therapy for testicular tumors.
J. Urol. 106:714-718, 1971

3. Angel, H.:

Über die Wirkung des Triäthyleniminobenzochinon 1,4 (Treminom) und des N,N-Bis-(ß-chloräthyl)-N,O-propylen-phosphorsäureesterdiamid (Endoxan) auf den Schwangerschaftsverlauf, die Embryonalentwicklung, die Fertilität und die Mutagenität an dem Rattenstamm BDI. Inauguraldiss. 1964

4. Aron, B.S.; Schlesinger, A.:

Complications of radiation therapy: the genitourinary tract.
Semin. Roentgenol. 9:65-74, 1974

5. Asbjornsen, G.; Molne, K.; Klepp, U.; Aakvaag, A.:

Testicular function after radiotherapy to inverted 'Y' field for malignant lymphoma.
Scand. J. Haematol. 17:96-100, 1977

6. Auerbach, C.; Robson, J.M.:

Production of mutations by Allyl Isothiocyanate.
Nature 154:81, 1944

7. Bach, M.K.; Johnson, H.G.:

Some studies on the antimutagenic action of Polyamines. In: Hahn, F.E. (Hrsg.): Progress in Molecular and Subcellular Biology. (2)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971

8. Backer, I.:

Einige Aspekte zum medikamentösen Strahlenschutz mit Sulfhydrylverbindungen.
Mat. Med. Nordm., Wiss. Beibl. Nr. 42, 1967

9. Baev, I.:

Genetic radiosensitivity of hamsters (Mesocricetus auratus).
Rentgenol. i. radiol. 4:21, 1965

10. Baev, I.; Bairakova, A.; Benova, D.:

Heritable damage following prenatanl fractionated X-radiation in rats.
Strahlentherapie 146:734-7, 1974

11. Baev, I.; Bairakova, A.:

Dominant lethals following accute spermatogonial X-radiation in the rat.
Strahlentherapie 151:382-5, 1976

12. Barthelmess, A.:

Mutagenic substances in the human environment. In: Vogel, F.; Röhrborn, G.: Chemical Mutagenesis in Mammals and Man.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970[1], S. 69-147

13. Bateman, A.J.:

The two classes of dominant lethals in the mouse.
Proc. 10th. Intern. Kongr. Genet. 2:14, 1958

14. Beach, P.D.; Böttger, P.:

Diagnose und Behandlung der Hodentumoren.
Der Urologe 1:109, 1962

15. Bergonié, J.; Tribondeau, L.:

Interprétation de quelques résultats de la Radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationelle.
Compt. rend. seanc. acad. sci. 143:983, 1906

16. Blake, D.A.; Heller, R.H.; Hsu, S.H.; Schacter, B.Z.:

Return of fertility in a patient with cyclophosphamid-induced Azoospermia.
Johns Hopkins Medical Journal 139(1):20-2, 1976

17. Bock, M.; Jackson, H.:

The action of triethylenemelamine on the fertility of male rats.
Brit. J. Pharmacol. 12:1-7, 1957

18. Boenninghaus, H.G.:

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974[3], S. 186

19. Bollag, W.:

Der Einfluß von Myleran auf die Keimdrüsen von Ratten.
Experientia 9:268, 1953

20. Botta, J.A.; Hawkins, H.C.; Weikel, J.H.:

Effects of cyclophosphamide on fertility and general reproductive performance of rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 27:602-611, 1974

21. Bracken, R.B.; Johnson, D.E.:

Sexual function and fecundity after treatment for testicular tumors.
Urology 7:35-8, 1976

22. Breuker, K.H.; Winkhaus-Schindl, I.; Citoler, P.:

Chromosomenanomalien bei Ehepaaren mit wiederholten Aborten.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 38:11-17, 1978

23. Brewen, J.G.; Peacock, W.J.:

The effect of tritiated thymidine on sister chromatid exchange in a ring chromosome.
Mutat. Res. 7:433-440, 1969

24. Brittinger, D.:

Die mutagene Wirkung von Endoxan bei der Maus.
Humangenetik 3:156-165, 1966

25. Brunner, K.W.:

Prognose, Verlauf und Therapie der metastasierenden Hodentumoren.
Schw. Med. Wschr. 100:1376, 1970

26. Cacheiro, N.L.; Russel, L.B.; Swarthout, M.S.:

Translocations, the predominant cause of total sterility in sons of mice treated with mutagens.
Genetics 76:73-91, 1974

27. Carr, D.H.:

Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion.
Am. J. Obstet. Gynec. 97:283, 1967

27a. Carr, D.H.:

Chromosomes and abortion.
Advanc. hum. Genet. 2:201-257, 1971

28. Carrano, A.V.; Thompson, L.H.; Lindl, P.A.; Minkler, J.L.:

Sister chromatid exchange as an indicator of mutagenesis.
Nature 271:551-553, 1978

29. Casarett, G.W.:

Pathological changes after protracted exposure to low dose radiation. In:
Fry, R.M.; Grann, D.; Griem, M.L.; Rust, J.H. (Ed.):
Late effects of radiation.
Taylor and Francis Ltd., London 1970[1], S. 85-100

30. Cattanach, B.M.:

The sensitivity of the mouse testis to the mutagenic action of triethylenmelamine.
Z. Vererb. 90:1-6, 1959

31. Cattanach, B.M.; Pollard, C.E.; Isaacson, J.H.:

Ethyl methanesulfonate-induced chromosome breakage in the mouse.
Mutation Res. 6:297-307, 1968

32. Cheviakoff, S.; Calamera, J.C.; Morgenfeld, M.:

Recovery of spermatogenesis in patients with lymphoma after treatment with chlorambucil.
J. Reprod. Fertil. 33:155, 1973

33. Citoler, P.; Schlensker, K.H.; Bolte, A.:

Indikationen und Ergebnisse der pränatalen Chromosomenanalyse.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36:39, 1976

34. Clow, D.J.; Gilette, E.L.:

Survival of type A Spermatogonia following x-radiation.
Radiat. Res. 42:397-404, 1970

35. Collins, D.H.; Pugh, C.B.:

Classification and frequency of testicular tumors.
Brit. J. Urolog. 36:1, 1969

36. Cox, D.F.; Willham, R.L.:

Genetic effects of irradiation on early mortality in swine.
Genetics 47:785-788, 1962

37. Delbrück, H.; Teillet, F.; Andrieu, J.M.; Schmitt, G.;
Bayle, O.; Wetter, O.:

Langzeitkomplikationen bei Patienten mit malignen
Lymphomen nach Chemo- und(oder) Strahlentherapie.
Dtsch. med. Wschr. 103:789-793, 1978

38. Dixon, D.F.; Moore, R.A.:

Tumors of the male sex organs. In:
Atlas of Tumor Pathology, Fasc. 31 b u. 32, 1952
U.S. Forces Inst. of Patholog., Washington

39. Edwards, J.H.:

Chromosom Anomalies and prenatal selection in man.
Ann. Hum. Genet. 29:320, 1966

40. Ehling, U.H.:

The frequency of x-ray induced dominant mutations
affecting the skeleton of mice.
Genetics 51:723-732, 1965

41. Ehling, U.H.:

Dominant skeletal mutations induced by x-radiation of mouse spermatogonia.
Genetics 52:441-442, 1965

42. Erickson, B.H.; Reynolds, R.A.; Brooks, F.T.:

Differentiation and radioresponse (Dose and dose rate) of the primitive germ cell of the bovine testis.
Radiat. Res. 50:388-400, 1972

43. Fahmy, O.G.; Fahmy, M.J.:

Mutagenic effect of alkylating agents.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 68:736, 1958

44. Fahmy, O.G.; Fahmy, O.J.:

Cytogenetic analysis of the action of carcinogens and tumor inhibitions in Drosophila melanogaster.
Genet. Res. (Cambridge) 1:173, 1960

45. Fairly, K.F.; Berrie, J.U.; Johnson, W.:

Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy.
Lancet I 7750:568, 1972

46. Ford, C.E.; Searle, A.G.; Evans, E.P.; West, B.J.:

Differential transmission of translocations induced in spermatogonia of mice by irradiation.
Cytogenetics 8:447-70, 1970

47. Fraccaro, M.; Mannini, A.; Tiepolo, L.; Albertini, A.:

Incorporation of tritium-labelled actinomycin in a human cell line.
Exp. Cell. Res. 43:136, 1966

48. Frank, L.:

Experiences with methotrexat in psoriasis.
Dermatologica 137:87, 1968

49. Franke, H.D.:

Klinische Gesichtspunkte zum Strahlenschutz von Patienten und Personal bei der Anwendung von Telecurie-Einheiten.
In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 8, Rombach, Freiburg 1968, S. 49

50. Fuhrmann, W.:
Taschenbuch der allgemeinen und klinischen Humangenetik.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1961 , S. 76ff.

51. Fuhrmann, W.; Vogel, F.:

Genetische Familienberatung.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975^{2}, S. 52ff.

52. Gebhart, E.:

Untersuchungen über die Schutzwirkung einiger Radioprotektoren und Aminosäuren gegen die chromosomenschädigende Aktivität chemischer Mutagene in menschlichen Lymphocyten in vitro .
Habilitationsschrift, Med. Fak. der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 1972

53. Gebhart, E.:

Zur Gefährdung des menschlichen Erbguts durch Chemikalien.
Landarzt 34:1622, 1969

54. George, C.R.; Evans, R.A.:

Cyclophosphamide and Fertility.
Lancet II:840, 1972

55. Gilhavod, N.; Léonard, A.:

Incidence of dominant lethal mutations after x-irradiation of spermatozoa of mice and rats.
Strahlentherapie 141:351, 1971

56. Gödde, S.; Vahlensieck, W.:

Transperitoneale Lymphadenektomie und cytostatische Nachbehandlung maligner germinaler Hodentumoren.
85. Tagg. Dtsch. Ges. Chir. München 1968

57. Golby, M.:

Fertility after renal transplantation.
Transplantation 10:201, 1970

58. Greiner, R.; Meyer, A.:

Reversible und irreversible Azoospermie nach Bestrahlung des malignen Hodentumors.
Strahlentherapie 153:257-62, 1977

59. Günther, E.:

Andrologische Untersuchungen bei der Antimetabolitentherapie der Psoriasis.
Derm. Mschr. 156:498, 1967

60. Hannah-Alava, A.:

Induced crossing-over in the presterile broods of Drosophila melanogaster males.
Genetica 39:94-152, 1968

61. Haubrich, R.; Harms, I.:

Unfruchtbarkeit beim einseitigen Hodenkrebs. Malignoma testis, Orchiektomia, Chemotherapia, Radiatio-Sterilitas, Post Hoc Aut Propter Hoc.
Strahlentherapie 146:94-103, 1974

62. Heller, C.G.; Clermont, Y.:

Spermatogenesis in man: an estimate of its duration.
Science 140:184-186, 1963

63. Hempelmann, L.H.; Lisco, H.; Hoffman, J.G.:

Acute Radiation Syndrom: Study of nine cases and review of Problem.
Ann. Intern. Med. 36:279-510, 1952

64. Hertwig, P.:

Unterschiede in der Entwicklungsfähigkeit von F_1-Mäusen nach Röntgenbestrahlung von Spermatogonien, fertigen und unfertigen Spermatozoen.
Biol. Zentr. 58:273-301, 1938

65. Hinkes, E.; Plotkin, D.:

Reversible drug induced sterility in a patient with acute leukemia.
JAMA 223:1490-1491, 1973

66. Hollander, W.F.:

Sperm Abnormality of a Mutant Type Involving the p Locus in the Mouse.
Proc. 10th. Intern. Kongr. Genet. 2:123, 1958

67. Hug, O.:

Medizinische Strahlenkunde.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971 , S. 49ff.

68. Immel, L.; Schirren, C.:

Azoospermie durch cytostatische Behandlung.
Z. Haut- und Geschl.krankh. 42:643, 1967

69. Jackson, H.; Fox, B.W.; Craig, A.W.:

The effect of alkylating agents on male rat fertility.
Brit. J. Pharmacol. 14:149-157, 1959

70. Jackson, H.:

The effects of alkylating agents on fertility.
British medical Bulletin 20:107-114, 1964

71. Janssen, L.P.; Weißbach, L.:

Zur Psychosomatik behandelter Hodentumor-Patienten.
Zeitschrift f. psychosomatische Medizin und Psychoanalyse
24:70-86, 1978

72. Jensen, M.K.; Søborg, M.:

Chromosom aberrations in human cells following treatment with Imuran.
Acta. Med. Scand. 179:249, 1966

73. Kaplan, H.S.:

Enzymatic repair of radiation induced strand breakage in cellular DNA and its chemical inhibition.
Radiology 105:121-126, 1972

74. Kato, H.:

Induction of sister chromatid exchanges by chemical mutagens and its possible relevance to DNA.
Expl. Cell. Res. 85:239-247, 1974

75. Kelner, A.:

Photoreactivation of ultraviolet-irradiated Escherichia-coli, with special reference to the dose-reduction principle and to ultraviolet-induced mutation.
J. Bacter. 58:511, 1949

76. Kom, C.; Mulholland, S.G.; Edson, M.:

Etiology of infertility after retroperitoneal lymphadenectomy.
J. Urol. 105:528, 1971

77. Kroner, Th.; Tschumi, A.:

Zytochemisch behandelter Mann zeugt gesundes Mädchen.
Die Ärztliche Praxis 75:1, 1977

78. Kumar, R.:

Cyclophosphamide and reproductive function.
Lancet I:1212-1214, 1972

79. Larson, S.L.; Titus, J.L.:

Chromosome and abortions.
Proc. Mayo Clin. 45:60-72, 1970

80. Latt, S.A.:

zitiert nach: Perry, P.; Evans, H.J.:
Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange.
Nature 258:121-125, 1975

81. Leiter, E.; Brender, H.:

Loss of ejakulation following bilateral retroperitoneal lymphadenektomy.
J. Urol. 98:375, 1967

82. Lentz, R.D.; Bergstein, J.; Steffes, M.W.; Brown, D.R.; Prem, K.; Michael, A.F.; Vernier, R.L.:

Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty.
J. Ped. 91, Nr. 3:385-394, 1977

83. Lenz, P.; Meridies, R.:

Fertilitätsstörungen nach retroperitonealer Lymphknotenausräumung wegen teratoider Hodentumoren.
Act. urol. 4:87-90, 1972

84. Leod, Mac, J.:

Effects of antispermatogenic compounds in relation to human male infertility.
Studi Sulla Sterilita, 1. Ed. 1962, p. 171, Edizioni Minerva Medica, Torino

85. Leod, Mac, J.; Hotchkiss, R.S.; Sitterson, B.W.:

Recovery of male fertility after sterilisation by nuclear radiation.
JAMA 187:637, 1964

86. Leonard, A.; Deknudt, G.:

Dose-response relationship for translocations induced by x-irradiation in Spermatogonia of mice.
Radiat. Res. 40:276, 1969

87. Liebermann, W.; Forbes, P.D.:

Demonstration of DNA repair in normal and neoplastic tissues after treatment with proximate chemical carcinogens and ultraviolet radiation.
Nature, New Biology 241:199, 1973

88. Lüers, H.:

Zur Frage der Erbschädigung durch tumortherapeutische Zytostatika.
Zschr. f. Krebsforschung 60:528, 1955

89. Lüers, H.:

Genetische Spätschäden nach Behandlung mit cytostatischen Stoffen.
9. Öst. Ärztetag Salzburg 2.-4.IX.1955

90. Lyon, M.F.; Meredith, R.:

Autosomal translocations causing male sterility and viable aneuploidy in the mouse.
Cytogenetics 5:335-54, 1967

91. Lyon, M.F.; Morris, T.:

Gene and chromosome mutation after large fractionated or unfractionated radiation doses to mouse spermatogonia.
Mut. Res. 8:191, 1968

92. Machado, O.J.:

Die Strahlentherapie bei Testistumoren.
Rev. Brasil. Chir. 35:319, 1958

93. Marin, G.; Prescott, D.M.:

The frequency of sister chromatid exchanges following exposure of variying doses of H_3 Thymidin or x-rays.
J. Cell. Biol. 21:159-167, 1964

94. Mauss, J.:

Zytostatikabehandlung und Andrologischer Befund.
Androl. 4:351, 1972

95. Melicow, M.M.:

The new British classification of testicular tumors: a correlation, analysis and critique.
J. Urol. 94:64, 1965

96. Merlin, H.E.:

Azoospermia caused by colchicine; a case report.
Fertil. and Steril. 23:180, 1972

97. Meyer, A.; Greiner, R.:

Fertilität Semikastrierter und Nachbestrahlter Hodentumorpatienten.
Schweiz. Med. Wochenschr. 107:1225-8, 1978

98. Michaelis, A.; Rieger, R.:

Die Induktion von Chromosomenaberrationen durch Mitomen und Endoxan bei Vicia faba und der Transportform-Wirkform Mechanismus.
Biolog. Tbl. 80:301-317, 1961

99. Miller, D.G.:

Alkylating agents and human spermatogenesis.
JAMA 217:1662, 1971

100. Miyoshi, K.:

Die japanischen Erfahrungen über die Strahlenschäden nach Atombombenabwürfen.
Med. Klin. 34:1438, 1957

101. Morgan, F.; Crossen, P.E.:

The Frequency and Distribution of Sister Chromatid Exchanges in Human Chromosomes.
Hum. Genet. 38:271-278, 1977

102. Nagel, R.; Hauge, A.:

Retroperitoneale Lymphknotenausräumung bei teratoiden und embryonalen Hodentumoren.
Act. urol. 1:9-17, 1970

103. Neel, J.V.:

Special problems inherent in the study of human genetics with particular reference to the evaluation of radiation risks.
Proc. Nat. Acad. Scien. 43:736-744, 1957

104. Nicholson, T.C.; Walsh, P.C.; Rotner, M.B.:

Lymphadenectomy combined with preoperative and post-operative Cobalt 60 teletherapy in the management of embryonal carcinoma and teratocarcinoma of the testis.
J. Urol. 112:109-10, 1974

105. Oakberg, E.F.; Lorenz, E.C.:

Irradiation of generative organs. In:
Hug, O.; Zuppinger, A. (Hrsg.): Handbuch der medizinischen Radiologie, II/3, S. 217-233, 1972
Springer, Berlin-Heidelberg-New York

106. Oakes, W.R.; Lushbaugh, C.C.:

Course of testicular injury following accidential exposure to nuclear radiations.
Radiology 59:737-742, 1952

107. Orecklin, J.R.; Kaufmann, J.J.; Thompson, R.W.:

Fertility in patients treated for malignant testicular tumors.
J. Urol. 109:293, 1973

108. Ostertag, W.; Kersten, W.:

The action of proflavin and actinomycin D in causing chromatid breakage in human cells.
Exp. Cell. Res. 39:261, 1965

109. Person, P.L.; Ellis, J.D.; Evans, H.J.:

A gross reduction in chiasma formation during meiotic prophase and a defective DNA repair mechanism associated with a case of human male infertility.
Cytogenetics 9:460-7, 1971

109a. Penn, I.; Makowski, E.; Droegemuller, W. et al.:

Parenthood in renal homograft recipients.
J. Amer. med. Ass. 216:1755, 1971

110. Perry, P.; Evans, H.J.:

Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange.
Nature 258:121-125, 1975

111. Phadke, A.; Kinnon Mc, K.; Dossetor, M.:

Male fertility in Uremia: restoration by renal allograft.
Can. med. Assoc. J. 102:607-608, 1970

112. Pizarello, D.J.; Witcofski, R.L.:

Basic radiation biology.
1. ed. 1967, p. 12ff., Lea & Febiger, Philadelphia

113. Plotnikova, E.D.; Strashenko, S.I.; Shapiro, N.L.:

Genetic radiosensitivity of Guinea pigs.
Radiobiologia 2:481, 1962

114. Polani, P.E.:

Chromosome anomalies and abortions.
Develop. Med. Child Neurol. 8:67-70, 1966

115. Pothmann, W.:

Zur Fertilitätsbeurteilung behandelter Hodentumorpatienten.
Inaug. Dissertation, Bonn 1974

116. Propping, P.; Roderborn, G.; Buselmaier, W.:

Comparative investigations on the chemical induction of point mutations and dominant lethal mutations of mice.
Mol. Gen. Genet. 117:197-209, 1972

117. Pschyrembel, W.:

Klinisches Wörterbuch.
Walter de Gruyter, Berlin-New York 1975[252], S. 889

118. Richter, P.J.; Calamera, C.; Morgenfeld, M.C.:

Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma.
Cancer 25:1026, 1970

119. Roderick, T.H.; Hawes, N.L.:

Nineteen paracentric chromosomal inversions in mice.
Genetics 76:109-17, 1974

120. Rodin, B.; Cleaver, J.E.:

Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogens in normal and xeroderma pigmentosum cells.
Nature 265:347-349, 1977

121. Röhrborn, G.:

Über die mutagene Wirksamkeit von Pharmaka unter besonderer Berücksichtigung von Chloräthylaminderivaten.
Habilitationsschrift, Heidelberg 1965

122. Röhrborn, G.; Vogel, F.:

Mutationen durch chemische Einwirkungen bei Säuger und Mensch.
2. Genetische Untersuchungen an der Maus.
Dtsch. Med. Wochenschr. 92:2315-21, 1967.

123. Röhrborn, G.:

The Activity of alkylating agents.
I. Sensitive Mutable Stages in Spermatogenesis and Oogenesis. In:
Vogel, F.; Röhrborn, G.: Chemical Mutagenesis in Mammals and Man.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970[1], S. 294-316

124. Röhrborn, G.; Basler, A.:

Cytogenetische Untersuchungen an Säugetieren.
Archiv für Toxicologie, Vol. 38:35-43, 1977

125. Rommelaere, J.; Susskind, M.; Errea, M.:

Chromosome and chromatid exchanges in Chinese hamster cells.
Chromosoma, 41:243-257, 1973

126. Rosenkrantz, J.G.; Githens, J.H.; Cox, S.M.:

Azathioprine (Imuran) and pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 97:387-394, 1967

127. Rowley, M.J.; Leach, D.R.; Warner, G.A.; Heller, C.R.:

Effects of graded doses of ionizing radiation on the human testis.
Rad. Res. 59:665-678, 1974

128. Rubin, P.; Casarett, G.W.:

The male genital tract. In:
Clinical Radiation Pathology.
W.B. Saunders, Philadelphia 1968[1], pp. 378, 392

129. Russell, W.L.:

Lack of linearity between mutation rate and dose for x-ray induced mutations in mice.
Genetics 41:658, 1956

130. Russell, W.L.; Russell, L.B.:

Radiation-induced genetic damage in mice.
Progress in nuclear energy, Series VI,
Biological Sciences 2:179-188, 1959

131. Russell, W.L.:

Shortening of life in the offspring of male mice exposed to neutron radiation from an atomic bomb.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 43:324-329, 1957

132. Russell, W.L.:

Effect of radiation dose fractionation on mutation in mouse spermatogonia.
Genetics 50:282, 1964

132a. Russell, L.B.; Saylors, C.L.:

Indtroduction of Paternal Sex Chromosome Losses by Irradiation of Mouse Spermatozoa.
Genetics 47:7-10, 1960

133. Sandeman, T.F.:

The effects of x-irradiation on male human fertility.
Br. J. Radiol. 39:901-7, 1967

134. Schirren, C.:

Umweltschäden und Fertilität des Mannes. Schädigende exogene Einflüsse.
Andrologie 5:91, 1973

135. Schleiermacher, E.:

The activity of alkylating agents.
II. Histological and cytogenetic findings in spermatogenesis. In: Vogel, F.; Röhrborn, G.:
Chemical Mutagenesis in Mammals and Man.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970[1], S. 317-341

136. Schmähl, D.:

Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren.
Editio Cantor, K.G., Aulendorf 1970[2], S. 300

137. Schöning, W.:

Teratospermie nach Verabreichung von Methotrexat.
Z. Haut. und Geschl. Krkh. 42:271, 1967

138. Schönfelder, H.:

Deutsche Gesetze.
C.H. Beck, München 1977[54], 16. Abschnitt, S. 99

139. Schumann, E.; Keiner, P.; Drescher, W.:

Zur Gonadenbelastung bei Telekobaltstrahlentherapie der iliakalen und lumbalen Lymphknoten beim Manne.
Radiobiol. Radiother. 17:501-5, 1976

140. Schwinger, E.:

Persönliche Mitteilung

141. Searle, A.G.:

A comparison of cytological and genetical observations on the yield of major chromosom rearrangements following irradiation of mouse spermatogonia.
Ann. hum. Genet. 29:111, 1965

142. Searle, A.G.:

Nature and consequences of induced chromosome damage in mammals.
Genetics 78:173-86, 1975

143. Shapiro, N.I.; Plotnikova, E.D.; Srashenko, S.I.; Suslikov, V.I.:

The relative genetic radiosensitivity of different mammalian species. In:
Radiation genetics, Akad. Nauk. USSR, Moskau 1962[1], S. 63

144. Sheil, A.G.R.; Dammin, G.J.; Mitchell, R.M.; Moseley, P.V.; Murray, J.E.:

The management, function and histology of long functioning renal allografts in dogs on immunsuppressive drug therapy.
Ann. Surg. 167:467, 1968

145. Shreins, R.J.; Vita De, V.T. jr.:

Effect of drug therapy for lymphoma on male reproductive capacity: studies of men in remission after therapy.
Ann. Int. Med. 79:216-220, 1973

146. Simon, C.:

Klinische Pädiatrie.
Schattauer, Stutgart-New York 1976[2], S. 337

147. Smithers, D.W.; Wallace, D.M.; Austin, D.E.:

Fertility after unilateral orchiectomy and radiotherapy for patients with malignant tumors of the testis.
Br. Med. J. 4:77-9, 1974

148. Snell, G.D.:

Introduction by roentgen rays of hereditary changes in mice.
Radiology 36:189-194, 1941

149. Spann, W.; Braun, W.:

Rechtliche Voraussetzungen zum Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer, eugenischer und sozialer Indikation.
Internist, 19:259-263, 1978

150. Tallent, M.B.; Simmons, R.L.; Najarian, J.S.:

Birth defects in child of male recipient of kidney transplant.
JAMA 211:1854, 1970

151. Taylor, J.H.:

Sister chromatid exchanges in tritium-labeled chromosomes.
Genetics 43:515, 1958

152. Thiel van, D.H.; Sherins, R.J.; Myers, G.H. jr.:

Evidence for a specific seminiferous tubular factor affecting follicle-stimulating hormone secretion in man.

153. Thomas, P.R.; Mansfield, M.D.; Hendry, W.F.; Peckham, M.J.:

The implications of scrotal interference for the preservation of spermatogenesis in the management of testicular tumors.
Br. J. Surg. 64:352-4, 1977

154. Vahlensieck, W.:

Tumoren in dystopen Hoden.
8. Tagg. Ver. Norddtsch. Urol. Hannover 1966

155. Vahlensieck, W.:

"Erweiterte Semikastration", Lymphadenektomie und "erweiterte Lymphadenektomie" bei germinalen Hodentumoren.
Z. Urol. 61:537, 1968

156. Vahlensieck, W.:

Differentialdiagnostik und Therapie maligner Hodentumoren.
In: Almanach für ärztliche Fortbildung, München 1968

157. Vahlensieck, W.:

Therapie und Prognose bei Hodentumoren.
Med. Welt 21:1761, 1970

158. Vahlensieck, W.:

Aktuelles zum Hodentumor.
Med. heute 1:8, 1971

159. Vahlensieck, W.:

Fehler bei der Diagnostik und Therapie von Hodentumoren.
11. Kongress Ges. Urol. DDR, Berlin 1972

160. Vahlensieck, W.:

Hodentumoren. FdM Tabellen für die Praxis.
Fortschr. Medizin 91:667, 1973

161. Vahlensieck, W.; Weißbach, L.:

Operative and cytostatic treatment of germinal tumors of the testis.
Urologica (Treviso) XL:3, 1973

162. Vahlensieck, W.:

Hodentumoren.
Therapiewoche 6:450, 1973

163. Vasterling, H.W.:

Sterilisiert und doch zeugungsfähig.
Deutsches Ärzteblatt 69:426-427, 1972

164. Vogel, F.; Jäger, P.:

The genetic load of human population due to cytostatic agents.
Humangenetik 7:287-304, 1969

165. Vogel, F.:

Statistical examinations in human populations. In:
Vogel, F.; Röhrborn, G.:
Chemical Mutagenesis in Mammals and Man.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970[1], S. 433-445

166. Weißbach, L.; Brühl, P.; Lange, C.E.:

Fertilitätsprobleme bei behandelten Hodentumorpatienten.
Fortschr. Androl. 169-73, 1976

167. Weißbach, L.; Lange, C.E.; Meyhoefer, W.:

Hodenhistologie, Ejakulat und Nukleoproteidgehalt der Spermatozoen behandelter Hodentumorpatienten.
Andrologia 6:135-46, 1975

168. Weißbach, L.; Lange, C.E., Rodermund, O.E.; Zwicker, H.; Gropp, A.; Pothmann, W.:

Fertilitätsstörungen bei behandelten Hodentumorpatienten.
Urolog. A 13:80, 1974

169. Wellhöner, H.H.:

Allgemeine und systematische Pharmakologie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975[1], S. 84ff.

170. Wildschut, J.; Den Ottolander, G.J.; Hartgrink-Groeneveld, C.A.:

Cytostatica en mannelijke vruchtbaarheid.
Ned. T. Geneesk. 120nr. 10:412-417, 1976

171. Zingg, E.; Camponovo, F.:

Das Hodenkarzinom: Diagnose und Behandlung.
Ther. Umschau 20:471, 1963

ABKÜRZUNGEN:

Die verwandten Abkürzungen sind im Text erklärt, soweit sie nicht im medizinisch-wissenschaftlichen Sprachgebrauch üblich sind.

In dieser Arbeit sind die Stichwörter, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, als solche nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus der Bezeichnung der Ware mit dem für diese eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, daß die Bezeichnung ein freier Warenname ist.

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tab. 1	=	Einteilung der Hodentumoren nach DIXON und MOORE	S. 6
Tab. 2	=	Einteilung der Zytostatika nach SCHMAHL	S. 18/19
Tab. 3	=	Die mutagene Wirkung von Alkylantien	S. 41
Tab. 4	=	Gonadendosis und Vaterschaft nach Röntgenbestrahlung	S. 49
Tab. 5	=	Anzahl der Kinder von Hodentumorpatienten vor und nach der Therapie	S. 51
Tab. 6	=	Gesamtübersicht: Kinder von Vätern, die ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren	S. 54/55
Tab. 7	=	Gesamtübersicht: Kinder, deren Väter mit Zytostatika behandelt wurden	S. 60-62
Tab. 8	=	Kinder, deren Väter ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren oder mit Zytostatika behandelt wurden. (Eigene Beobachtungen)	S. 70/71

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abb. 1 = Bestrahlungsfelder bei der Hodentumortherapie S. 9

Abb. 2 = Schematische Darstellung der normalen Spermatogenese S. 13

Abb. 3 = Die Weitervererbung eines X-chromosomalen "Sterilitätsfaktors" S. 77

Abb. 4 = Übersicht über die verschiedenen Restitutions-, Reparations- und Erholungsprozesse und ihre jeweiligen Zeitdauern S. 83

Abb. 5 = Schematische Darstellung der Reparation von DNA-Schäden S. 85

Abb. 6 = Schematische Darstellung der Beseitigung von DNA-Schäden durch Rekombination S. 86

Dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Köln, danke ich recht herzlich für die schnelle und wertvolle Hilfe bei der Quellensammlung. Meinen besonderen Dank möchte ich in diesem Rahmen Frau Dr. Hansen aussprechen.
Für seine wertvolle Beratung möchte ich ebenfalls Herrn Prof. Schwinger danken.

12. LEBENSLAUF

Am 2.4.1953 wurde ich als drittes Kind des Textileinzelhandelskaufmanns Ferdinand Escher und seiner Frau Anna Escher, geb. Hoyng, in Dinklage i./Old. geboren und kurz darauf in der St. Katharina Kirche zu Dinklage in die katholische Glaubensgemeinschaft aufgenommen.

Am 1.4.1960 wurde ich in die Volksschule Dinklage eingeschult und wechselte nach dem 4. Schuljahr am 1.4.1964 auf den altsprachlichen Zweig des Gymnasiums Antonianum in Vechta. Dort legte ich am 15.5.1972 das Abitur ab.

Vom Mai 1972 bis zum 31.7.1972 arbeitete ich in den Krankenhäusern meines Heimatortes und der Kreisstadt.

Am 1.8.1972 zog ich nach Gent in Belgien, wo ich nach einem Sprachkurs dann im Oktober an der Rijksuniversität Gent mit dem Medizinstudium begann.

Am 15.11.1973 erhielt ich einen Studienplatz der Medizin durch ein Losverfahren der Universität Bonn. Dorthin wechselte ich von Gent und blieb dort bis zum Staatsexamen im Jahre 1980. Während der Semesterferien arbeitete ich in den verschiedenen Krankenhäusern des Landkreises Vechta. Meine Famulaturen leistete ich in der Rehabilitationsklinik Königsfeld der LVA-Münster in Ennepetal (Inn. Med.), in der Universitätsklinik in Coimbra (Inn. Med.), Portugal und in dem Provinzkrankenhaus in Pemba, Mosambik (Inn.-Med. Chir., Päd.) ab. In meinem Praktischen Jahr arbeitete ich im Kreiskrankenhaus Mechernich in der Inneren Abteilung, Chirurgie und der Pädiatrie.